

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**  
**DEPARTAMENTO DE MEDICINA Y CIRUGÍA BUCOFACIAL**



**PROYECTO FIN DE MÁSTER**

**“Epidemiología descriptiva de los tumores malignos de glándulas  
salivales mayores en la Comunidad de Madrid”**

**NOELIA JIMÉNEZ VIDAL**

**MADRID 2013**

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**  
**DEPARTAMENTO DE MEDICINA Y CIRUGÍA BUCOFACIAL**



**PROYECTO FIN DE MÁSTER**

**“Epidemiología descriptiva de los tumores malignos de glándulas  
salivales mayores en la Comunidad de Madrid”**

**DIRECTORES: Dr. D. Germán Carlos Esparza Gómez.**

**Dra. Dña. Adelaida África Domínguez Gordillo.**

*A mis padres por todo su apoyo a lo largo de estos años, a mi pequeño gran hermano Santiago, a mi amigo y compañero José y a todas aquellas personas importantes de mi vida que ya no están aquí.*

# Índice de contenidos

<b>Capítulo I. INTRODUCCIÓN</b> .....	2
<b>1. Situación actual del cáncer a nivel mundial</b> .....	2
1.1. Incidencia, mortalidad del cáncer oral a nivel mundial, en cada uno de los cinco continentes y España.....	3
1.2. Incidencia, mortalidad del cáncer de glándulas salivales a nivel mundial, en los cinco continentes y España.....	8
1.3. Supervivencia del cáncer de glándulas salivales y cavidad oral.....	13
<b>2. Anatomía de las glándulas salivales</b> .....	16
2.1. Glándula parótida .....	16
2.2. Glándula submandibular .....	16
2.3. Glándula sublingual.....	16
<b>3. Histogénesis e histología de las glándulas salivales</b> .....	17
3.1. Histogénesis .....	17
3.2. Histología .....	17

<b>4. Factores de riesgo para el cáncer de glándulas salivales.....</b>	<b>18</b>
<b>5. Tipos histológicos. Grados.....</b>	<b>23</b>
5.1. <i>Tumores epiteliales .....</i>	24
5.2. <i>Tumores no epiteliales .....</i>	28
<b>6. Diagnóstico clínico y pruebas complementarias.....</b>	<b>29</b>
<b>7. Estadía de los tumores malignos de glándulas salivales.....</b>	<b>31</b>
<b>8. Pronóstico .....</b>	<b>33</b>
<b>9. Tratamiento .....</b>	<b>35</b>
<b><i>Capítulo II. OBJETIVOS .....</i></b>	<b>37</b>
<b><i>Capítulo III. SUJETOS Y MÉTODOS .....</i></b>	<b>38</b>
<b>10. Sistema de Intercambio de datos de cáncer .....</b>	<b>38</b>
10.1. <i>Características de la población. Concepto de cáncer de glándulas salivales.....</i>	40
<b>11. Variables utilizadas.....</b>	<b>40</b>
11.1. <i>Variables proporcionadas por el SIDC .....</i>	40
11.2. <i>Variables modificadas/transformadas. Cálculo de nuevas variables .....</i>	52
<b>12. Tratamiento estadístico .....</b>	<b>54</b>
<b><i>Capítulo IV.RESULTADOS .....</i></b>	<b>56</b>

<b>I.Epidemiología descriptiva de la población .....</b>	<b>56</b>
<b>1. Características de la población de estudio .....</b>	<b>56</b>
1.1. Edad.....	57
1.2. Género.....	58
1.3. Edad media y género.....	59
<b>2. Datos del tumor .....</b>	<b>59</b>
2.1. Localización tumoral .....	59
2.1.1. Localización tumoral y edad media.....	60
2.1.2. Localización y sexo .....	61
2.2. Histología .....	62
2.2.1. Histopatología y Edad media .....	66
2.2.2. Histopatología y Sexo.....	69
2.2.3. Histopatología y localización.....	70
2.3. Extensión .....	71
2.3.1. Extensión y edad media .....	72
2.3.2. Extensión y sexo .....	73
2.3.3. Extensión y localización.....	73
2.3.4. Extensión e histología .....	73

<b>3. Datos del tratamiento .....</b>	<b>74</b>
<i>3.1. Tratamiento aplicado .....</i>	<i>74</i>
3.1.1. Tratamiento y edad media .....	75
3.1.2. Tratamiento y sexo.....	75
3.1.3. Tratamiento y localización tumoral .....	76
3.1.4. Tratamiento e histología .....	76
3.1.5. Tratamiento y extensión tumoral agrupada .....	77
<i>3.2. Demora en el tratamiento.....</i>	<i>78</i>
<i>3.3. Tumor primario múltiple .....</i>	<i>80</i>
3.3.1. TPM y Edad media .....	81
3.3.2 TPM y Sexo .....	81
3.3.3. TPM y Localización .....	82
3.3.4. TPM e Histopatología .....	82
3.3.5. TPM y Extensión.....	83
<b>II.Supervivencia específica o debida a la progresión tumoral .....</b>	<b>84</b>
 <b><i>Capítulo V. DISCUSIÓN</i> .....</b>	<b><i>85</i></b>
 <b>16. Dicusión de los sujetos y métodos.....</b>	<b>85</b>
 <b>17. Discusión de los resultados .....</b>	<b>89</b>

<i>1. Población de estudio. Tendencia</i> .....	89
<i>2. Edad</i> .....	90
<i>3. Género</i> .....	91
<i>4. Localización</i> .....	92
<i>5. Histopatología</i> .....	93
<i>6. Extensión</i> .....	96
<i>7. Tratamiento</i> .....	98
<i>8. Demora</i> .....	102
<i>9. Tumores primarios múltiples</i> .....	102
<i>10. Supervivencia global por causa específica de enfermedad</i> .....	103
<b>Conclusiones</b> .....	106
<b>Bibliografía</b> .....	107
<b>Anexo</b> .....	116



## *Índice de gráficos*

Gráfico 1. Incidencia ajustada por cada 100.000 a nivel mundial del cáncer de cavidad oral y labio según Globocan 2008. ....	4
Gráfico 2. Mortalidad a nivel mundial del cáncer de cavidad oral y labio según Globocan 2008. ....	5
Gráfico 3. Incidencia de cáncer de cavidad oral y labio para ambos sexos en Europa.....	7
Gráfico 4. Incidencia y mortalidad ajustada por la edad para cáncer de cavidad oral, labio y faringe para cada sexo. (Nordcan 2005-2009)(9).....	8
Gráfico 5. Incidencia y mortalidad ajustada por la edad para cáncer de glándulas salivales para cada sexo. Incidencia y mortalidad específica para cada edad. (Nordcan 2005-2009)	10
Gráfico 6. Incidencia ajustada por edades de todos los tumores malignos de cabeza y cuello en mujeres, 1994-2009.....	11
Gráfico 7. Incidencia ajustada por edades de todos los tumores malignos de cabeza y cuello en varones, 1994-2009.....	11
Gráfico 8. Tendencia del número de casos en el periodo 2000-2010 en la población alemana. ....	12
Gráfico 9. Tendencia de las tasas ajustadas de la incidencia del cáncer de glándulas salivales mayores en los registros de cáncer de la población española, 1991-2001 (24). ....	12
Gráfico 10. Supervivencia relativa los 5 años desde el diagnóstico (95% Intervalo de confianza) para el cáncer de cavidad oral en los distintos países europeos entre los años 1995-1999. (Eurocare-4) (26). ....	14

Gráfico 11. Supervivencia relativa los 5 años desde el diagnóstico para el cáncer de glándulas salivales en los distintos países europeos entre los años 1995-1999. (Eurocare-4) (26).....	14
Gráfico 12. Supervivencia relativa los 5 años desde el diagnóstico para las distintas localizaciones en España entre los años 1995-1999. (Eurocare-4) (26).....	15
Gráfica 13. Distribución de número de casos a lo largo del estudio y línea de tendencia. ..	56
Gráfica 14. Frecuencia de diagnósticos por grupos de edad en quinquenios. ....	57
Gráfica 15. Distribución de pacientes mayores y menores de 60 años. (% y N de casos) ....	57
Gráfico 16. Distribución de pacientes por sexos. (% y N de casos) .....	58
Gráfico 17. Distribución de número de casos por sexos a lo largo del estudio. ....	58
Gráfica 18. Proporción de mayores y menores de 60 años por cada sexo. ....	59
Gráfica 19. Distribución de porcentajes y frecuencias en cada localización.....	60
Gráfica 20. Distribución de la localización en menores y mayores de 60 años.(%) .....	60
Gráfica 21. Distribución de sexos en cada localización. ....	62
Gráficas 22 . Gráfica conjunta(*) y desglose(**).Evolución del número de diagnósticos a lo largo del estudio por grupos histológicos y $R^2$ . ....	65
Gráfica 23 .Distribución de los grupos de edades en quinquenios en cada tipo histopatológico. ....	67
Gráfica 24. Distribución de los grupos de edades en quinquenios y línea de tendencia, con coeficiente de regresión, en cada grupo histopatológico. ....	68
Gráfica 25 .Distribución de los grupos de edades en quinquenios y línea de tendencia, con coeficiente de regresión, para el CAQ. ....	68
Gráfica 26. Distribución de histologías en cada sexo. ....	69
Gráfica 27. Distribución de porcentajes del estadio detallado al diagnóstico.....	71

Gráfica 28. Distribución de porcentajes del estadio detallado y agrupado al diagnóstico...	71
Gráfica 29. Distribución de los grupos de edades en quinquenios según las distintas extensiones.....	72
Gráfica 30. Distribución del tipo de tratamiento en varones y mujeres.....	76
Gráfica 31. Distribución de la extensión tumoral según las distintas alternativas terapéuticas.....	78
Gráfico 32. Distribución de la demora de inicio de tratamiento una vez diagnosticado de tumor. ....	78
Gráfica 33. Distribución de sexos según tiempo de demora. ....	79
Gráfica 34. Distribución de las distintas alternativas terapéuticas según el tiempo de demora. ....	79
Gráfica 35. Distribución del tiempo de demora en cada extensión tumoral.....	80
Gráfica 36. Distribución de la presencia o no de tumor primario múltiple tras su agrupación.....	80
Gráfica 37. Distribución de los grupos de edades según presencia o ausencia de tumor primario múltiple.....	81
Gráfica 38. Distribución de sexos en presencia de tumor primario múltiple .....	81
Gráfica 39. Distribución de los tipos histopatológicos en presencia de tumor primario múltiple.....	82
Gráfica 40. Distribución de la extensión tumoral en presencia de TPM.....	83
Gráfica 41. Distribución de TPM según la extensión tumoral.....	84
Gráfica 42. Supervivencia global específica de enfermedad.....	84
Gráfica 43. Supervivencia relativa según datos del SEER, EURO CARE, y nuestra serie al año y a los cinco años.....	105

# Índice de tablas

Tabla I. Incidencia, mortalidad y supervivencia para varones, mujeres y ambos sexos del cáncer de glándulas salivales y de cavidad oral y labio a nivel mundial, según Globocan, IARC.....	4
Tabla II. Incidencia, mortalidad para ambos sexos del cáncer de cavidad oral y labio según las regiones de la OMS. ....	6
Tabla III. Incidencia y mortalidad para ambos sexos del cáncer de cavidad oral y labio en España.....	8
Tabla IV. Supervivencia relativa al 1 y 5 años según SEER. ....	13
Tabla V. Supervivencia relativa al 1 y 5 años para distintas regiones. ....	13
Tabla VI. Supervivencia al año y a los 5 años para cáncer de cavidad oral y glándulas salivales. Eurocare-4 (26).....	15
Tabla VII. Clasificación de tumores de glándulas salivales 2005 (WHO) .....	23
Tabla VIII. Clasificación del estadio tumoral. (TNM) (51;55).....	33
Tabla IX. Estadio tumoral (54). ....	33
Tabla X. Grados tumorales. ....	34
Tabla XI. Listado de las distintas histologías.....	45
Tabla XII. Estadificación del sistema TNM. 7ª edición. 2010. (58) .....	48
Tabla XIII. Estadificación cáncer glándulas salivales mayores: correspondencia entre el sistema de estadificación TNM y el LRD, empleado en el estudio (58). ....	48
Tabla XIV. Distribución y razón de sexo en mayores y menores de 60 años (N y porcentajes) .....	59

Tabla XV. Distribución de mayores y menores de 60 años en cada localización tumoral. ...	61
Tabla XVI. Distribución de casos según tipo histopatológico CIE-03. (Número de casos(N) y porcentaje). ....	63
Tabla XVII. Distribución de casos por histopatologías agrupadas. (Número de casos(N) y porcentaje). ....	64
Tabla XVIII. Distribución de grupos histológicos en cada grupo de edad. ....	66
Tabla XIX. Distribución de los grupos de edades según los distintos tipos histopatológicos. ....	66
Tabla XX. Distribución de sexos en cada tipo histopatológico. ....	70
Tabla XXI. Distribución del tipo histopatológico según la localización.....	70
Tabla XXII. Distribución de la extensión tumoral en cada grupo etario. ....	72
Tabla XXIII. Distribución de sexos según extensión agrupada. ....	73
Tabla XXIV. Distribución de las localizaciones en cada a extensión tumoral. ....	73
Tabla XXV. Distribución del tipo histopatológico tumoral según la extensión. ....	74
Tabla XXVI. Distribución de la extensión según la histología tumoral. ....	74
Tabla XXVII. Distribución de porcentajes y número de casos en cada tratamiento aplicado ....	74
Tabla XXVIII. Número de tratamientos aplicados a los pacientes.....	75
Tabla XXIX. Distribución de edades según las distintas terapéuticas. ....	75
Tabla XXX. Distribución de los distintos tipos de tratamiento en cada localización tumoral. ....	76
Tabla XXXI. Distribución de los distintos tratamientos en cada grupo histológico.....	77
Tabla XXXII. Distribución de las distintas alternativas terapéuticas en cada extensión tumoral. ....	77

Tabla XXXIII. Distribución de los tipos histológicos según el tiempo de demora.....	79
Tabla XXXIV. Distribución del tiempo de demora según las distintas alternativas terapéuticas.....	80
Tabla XXXV. Distribución de la localización según presencia de TPM.....	82
Tabla XXXVI. Distribución de la TPM según el tipo histopatológico.....	83
Tabla XXXVII. Porcentaje de individuos vivos en cada año. ....	84
Tabla XXXVIII. Distribución comparativa de casos de CME-CAQ en los distintos estudios.	94

# *Agradecimientos*

Dedicar en primer lugar todo mi agradecimiento al Profesor Dr. D. Germán Carlos Esparza, por aceptar la dirección de este proyecto orientándome en todo momento y ser mi gran maestro en una de mis pasiones, la medicina bucal.

Quisiera agradecer a la Dra. Dña. Adelaida África Domínguez Gordillo, por ser la iniciadora en el 2006 de ésta línea de investigación. Así como, por constante ayuda, dedicación y paciencia durante la realización del trabajo. Por ser también la responsable de introducirme en el bonito aunque a veces incomprensible mundo de la epidemiología.

Al Prof. Dr. Vicente Domínguez Rojas, por su gran ayuda prestada mostrando en todo momento un gran afán que ha permitido encaminar este estudio hasta su realización.

Al Dr. D. Andrés González Navarro, por las facilidades prestadas en la obtención y manejos de datos del Registro de Tumores de la Comunidad Autónoma de Madrid.

Al departamento de Medicina y Cirugía Bucofacial que ha apoyado incondicionalmente este proyecto colaborando en todo momento y en especial al departamento de medicina bucal, al ayudarme y apoyarme continuamente durante mi formación.

A mis padres, Casiano y Martha, por su continuo ejemplo y por transmitirme los valores de generosidad, dedicación y esfuerzo para conseguir todo aquello que uno se propone en la vida.

A Santiago Jiménez, por ser un hermano ejemplar, mi ídolo a pesar de su corta edad, por su enorme comprensión y apoyo ante todas las circunstancias.

A José Martínez González, porque en todo este tiempo nunca me ha faltado su apoyo, su ánimo, su ayuda informática y su confianza ciega en que acabaría este proyecto.

A todos mis amigos y a aquellas personas importantes que ahora no pueden estar aquí, que cada día me transmiten fuerzas para avanzar.

## **Capítulo I. INTRODUCCIÓN**

### **1. Situación actual del cáncer a nivel mundial**

El cáncer representa un gran problema de salud a nivel mundial. En 2008, se diagnosticaron 12.4 millones de personas de cáncer y 7.6 millones fallecieron por esta causa. En E.E.U.U, es la segunda causa de muerte tras las enfermedades cardíacas (1) y se prevé según la Organización Mundial de la Salud (OMS) que, para el 2030, el número de muertes por cáncer ascienda a 12 millones/año (1-3).

El riesgo de padecer cáncer aumenta con la edad, diagnosticándose el 77% de todos los tumores en mayores de 55 años. Afecta a todas las regiones y niveles socioeconómicos, especialmente a individuos que habitan en países subdesarrollados o en vías de desarrollo. A pesar de ello, la supervivencia específica para el cáncer ha aumentado en los últimos años (68% a los 5 años). La incidencia y mortalidad específica de cáncer en España en el año 2008, para individuos menores de 75 años, fue del 24 “Age Standardization Rate World” o tasa estandarizada a la edad respecto a la población mundial (ASR(W)) y 11.4 ASR(W) respectivamente por cada 100.000 mil habitantes, siendo mayor para los varones que para las mujeres. Además ésta fue la causa principal de muerte entre los 5-14 años y 40 -79 años.

Las vías para detener o disminuir el número de muertes producidas por cáncer son intentar reducir el número de casos nuevos cada año e incrementar las posibilidades de supervivencia y de cura de aquellos que ya han desarrollado el cáncer(2). El conocimiento de la supervivencia, de un paciente diagnosticado de cáncer es, por tanto, la llave indicadora de su control, junto con la incidencia y la mortalidad (4). Una de las fuentes de



datos más importantes a la hora de recoger dicha información se encuentra en los registros de cáncer, tanto poblacionales como hospitalarios. Los poblacionales registran todos los casos diagnosticados en un área de población expuesta al riesgo. Por otro lado, los registros hospitalarios son aquellos cuya fuente de datos se basa en la asistencia de pacientes en un hospital o institución determinada. Sus objetivos van a ser clínicos, administrativos, educacionales y pueden constituir un componente importante en un sistema de registro poblacional de cáncer (5;6).

El cáncer de glándulas salivales se recoge en la mayoría de los registros de tumores dentro del conjunto de neoplasias de la cavidad oral, aunque no siempre se desglosa como sublocalización. Desgraciadamente, es necesario tener presente que este hecho puede estar falseando o confundiendo los datos registrados. Además no sólo puede estar agrupado en una categoría como “cavidad oral”, sino que en algunos registros engloba también a la faringe, “cavidad oral y faringe”, y en ocasiones, incluso dentro de “Cabeza y cuello”. Evidentemente aunque agrupan neoplasias con muchos rasgos comunes, las diferencias son también muchas, tanto en incidencia, mortalidad como supervivencia. Así pues, la epidemiología de los tumores de glándulas salivales se plantea acompañada de la del resto de tumores de la cavidad oral. Por tanto, para realizar un abordaje epidemiológico del cáncer de glándulas salivales es preciso, primero, contextualizar los tumores de cavidad oral y glándulas salivales en el conjunto del total de tumores de la economía, y, posteriormente, recoger la información necesaria sobre incidencia, mortalidad y supervivencia tanto a nivel mundial, como a nivel de España.

### **1.1. Incidencia, mortalidad del cáncer oral a nivel mundial, en cada uno de los cinco continentes y España.**

Según el informe Globocan 2008, de la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC), dependiente de la Organización Mundial de la Salud (OMS), el cáncer de labio y de cavidad oral ocupa a nivel mundial, el decimosexto lugar en el conjunto de los tumores del organismo, tanto en incidencia (3.8 ASR(W)) como en mortalidad para ambos sexos (1.9 ASR(W))(3). “The International Agency for Research on Cancer” (IARC), compuesta por una asociación de 22 países, obtiene una incidencia ajustada de 5.4 ASR(W) para los tumores de cavidad oral y labio. (Ver tabla I).

	Incidencia (ASR(W))			Mortalidad(ASR(W))			
	C. oral y labio mundial	C. oral y labio (IARC)(3)	C. Glándulas Salivales(SEER) (7)	C. oral y labio mundial	C. oral y labio (IARC)	C. Glándulas Salivales(SEER) (7)	
<b>Varones</b>	5.2	7.6	1.6	2.6	3.7	0.4	
<b>Mujeres</b>	2.5	3.3	1	1.2	1.6	0.1	
<b>Ambos sexos</b>	3.8	5.4	0.9 <sub>(3)</sub>	1.9	2.6	0.1 <sub>(3)</sub>	0.2 <sub>(7)</sub>

Tabla I. Incidencia, mortalidad y supervivencia para varones, mujeres y ambos sexos del cáncer de glándulas salivales y de cavidad oral y labio a nivel mundial, según Globocan, IARC

Papúa Nueva Guinea fue el país con mayor incidencia teniendo en cuenta los datos de Globocan 2008 (23.96 ASR (W)), seguido de las Islas Maldivas (16.51 ASR(W)) y varios países asiáticos como Taiwán (16.09) y Brunei (12.48). España sería el duodécimo país del mundo en incidencia de cáncer oral y labio. Dentro de los países con las tasas más bajas encontramos países asiáticos como China (1.03 ASR (W)), Siria (0.94 ASR(W)) y Corea (0.92 ASR(W)) o africanos como el Sahara Occidental (0.24 ASR(W)) (3).

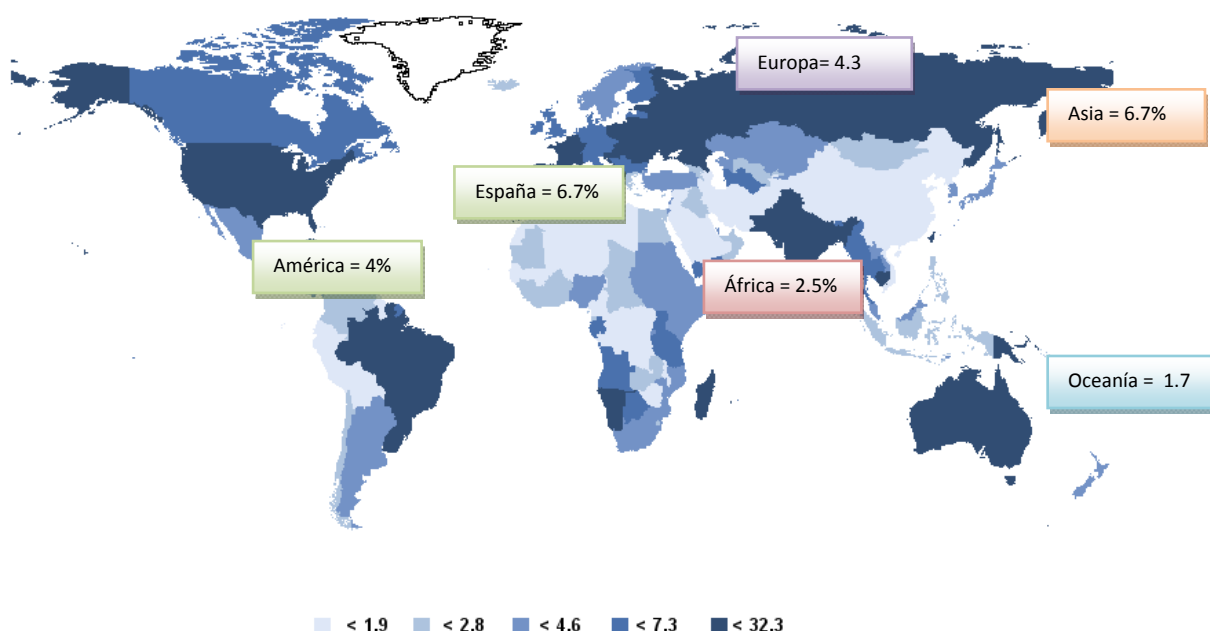


Gráfico 1. Incidencia ajustada por cada 100.000 a nivel mundial del cáncer de cavidad oral y labio según Globocan 2008.

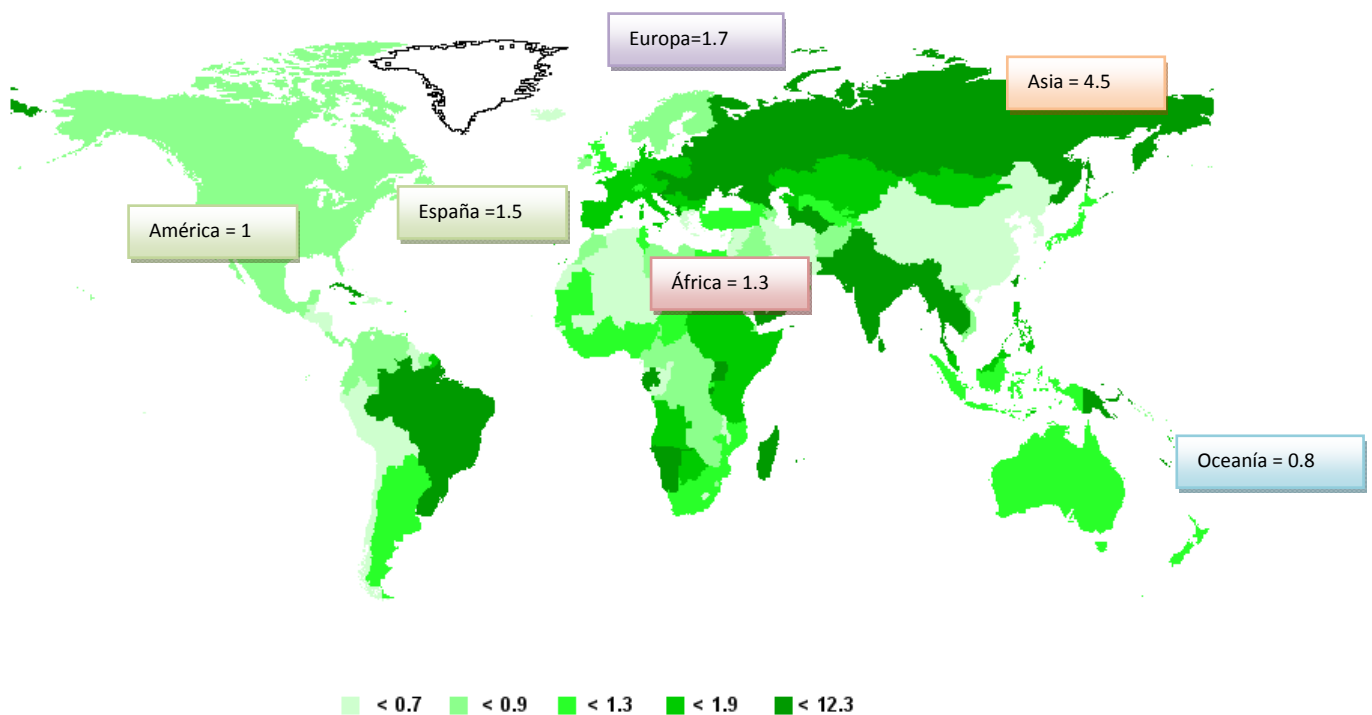


Gráfico 2. Mortalidad a nivel mundial del cáncer de cavidad oral y labio según Globocan 2008.

En cuanto a la mortalidad, los resultados son similares, a excepción de una mejora generalizada de este indicador en los países desarrollados. De tal forma que los países con una mayor mortalidad a nivel mundial fueron Sri Lanka (7.11 ASR(W)), Bangladesh (6.97 ASR(W)), Taiwán (5.99 ASR(W)), y Papúa Nueva Guinea (4.68 ASR(W)). España quedaría en una posición media-alta en relación con el resto de países a nivel mundial. (Situación 128 de 184 países).

Para facilitar la comprensión de la distribución de estos datos se procede a analizar la incidencia y la mortalidad del cáncer oral por continentes. Tabla II

		<b>Incidencia (ASR(W))</b>	<b>Mortalidad(ASR(W))</b>
<b>Sudeste asiático (SEARO)</b>	<b>Varones</b>	8.4	5.7
	<b>Mujeres</b>	5	3.3
	<b>Ambos sexos</b>	6.7	4.5
<b>WHO Europe Region</b>	<b>Varones</b>	6.9	2.9
	<b>Mujeres</b>	2.1	0.7
	<b>Ambos sexos</b>	4.3	1.7
<b>América (PAHO)</b>	<b>Varones</b>	5.8	1.5
	<b>Mujeres</b>	2.3	0.6
	<b>Ambos sexos</b>	4	1
<b>WHO Africa region (AFRO)</b>	<b>Varones</b>	3.2	1.6
	<b>Mujeres</b>	2	1
	<b>Ambos sexos</b>	2.5	1.3
<b>WHO Western pacific region (WPRO)</b>	<b>Varones</b>	2.3	1
	<b>Mujeres</b>	1	0.5
	<b>Ambos sexos</b>	1.7	0.8

Tabla II. Incidencia, mortalidad para ambos sexos del cáncer de cavidad oral y labio según las regiones de la OMS.

La región del sudeste asiático (SEARO), es la zona con mayor incidencia y mortalidad, siendo el sexto tumor maligno en incidencia en mujeres, ascendiendo a un quinto puesto al considerar ambos sexos en conjunto. Para el sexo masculino la situación es más dramática, ya que es el segundo en incidencia tras el cáncer de pulmón (3).

Para el continente americano, las cifras son intermedias (Ver tabla II). El SEER, registro poblacional en E.E.U.U, recoge una incidencia ajustada de 10.8 ASR(W) y una tasa de mortalidad del 2.5 ASR(W) para todas las edades, constituyendo una de las más altas de ese continente (7).

El continente africano y Oceanía presentan los datos más bajos a pesar de que este último contiene al país con la mayor tasa de incidencia a nivel mundial (Papúa Nueva Guinea). Esto puede ser explicado por un gran aumento en el consumo de betel en este país, debido a su atribución de propiedades afrodisiacas, estimulantes del apetito y protección frente a la malaria (8).

Tras la región asiática, las cifras más elevadas las presenta Europa, siendo España el tercer país europeo con mayor incidencia (11.01 ASR (W)) tras Hungría(16.54 ASR (W)) y Eslovaquia(11.4 ASR(W)), tal y como se aprecia en el gráfico 3 .

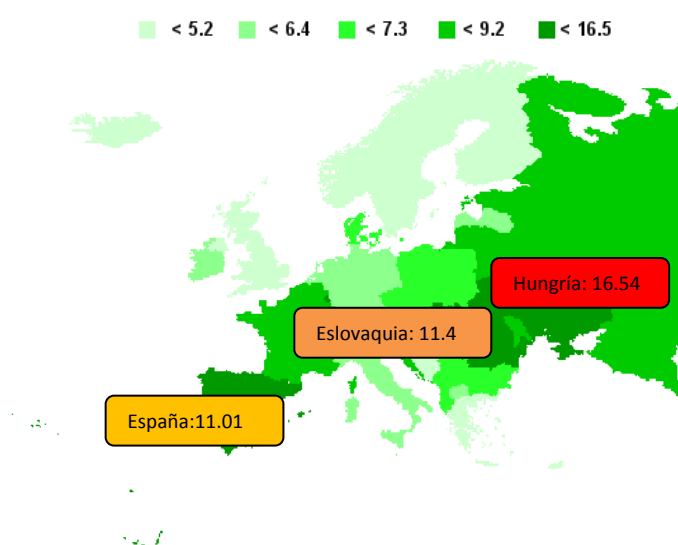


Gráfico 3. Incidencia de cáncer de cavidad oral y labio para ambos sexos en Europa.

Las diferencias por sexos siguen la misma tendencia que en el sudeste asiático, como constata el Registro Nacional de Cáncer de los Países Nórdicos, siendo prácticamente el doble de incidente en varones (8.1 ASR(W) vs 4,1 ASR(W)) (9).

Sin embargo, la tendencia en la mortalidad, paradójicamente, sólo mejorará en el sexo masculino (9;10). Gráfico 4.

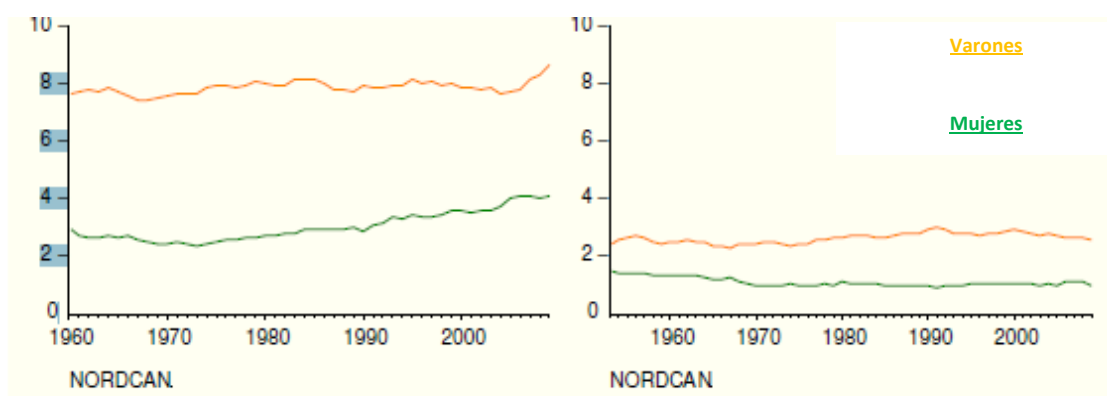


Gráfico 4. Incidencia y mortalidad ajustada por la edad para cáncer de cavidad oral, labio y faringe para cada sexo. (Nordcan 2005-2009)(9).

Al centrarnos en España, el carcinoma de labio y cavidad oral se encuentra en el puesto undécimo en cuanto a las localizaciones con mayor incidencia teniendo en cuenta ambos sexos. (Ver tabla III). Para los varones ésta localización ocupa la sexta posición. Mientras que en mujeres ocupa la posición decimoctava.

España	Incidencia (ARS (W))	Mortalidad( ARS (W))
Varones	11	2.5
Mujeres	2.7	0.6
Ambos sexos	6.7	1.5

Tabla III. Incidencia y mortalidad para ambos sexos del cáncer de cavidad oral y labio en España.

En cuanto a las previsiones para el futuro, Globocan estima para el año 2030 un aumento en la incidencia, alcanzando un total de 7.553 casos. Presentándose 2.386 casos más en el año 2030 respecto el año 2008. Para la mortalidad también se prevé un aumento pero mucho menor, siendo la diferencia en el número de muertes de 613 individuos más (3;11).

Dentro de la Comunidad Autónoma de Madrid, la tasa de mortalidad sin ajustar en el año 2010, fue de 3.01 según datos estadísticos del instituto nacional de estadística (12).

## 1.2. Incidencia, mortalidad del cáncer de glándulas salivales a nivel mundial, en los cinco continentes y España.

Por otro lado, los tumores malignos de glándulas salivales (TMGS) representan menos del 3% del total de neoplasias del organismo y prácticamente el 6% de los tumores

malgnos de cabeza y cuello (13). Su incidencia y mortalidad es muy baja, 0.9 y 0.1 respectivamente, para todas las edades y ambos sexos (11). Tabla I.

Tal y como ya se ha presentado, la mayoría de los registros se centran en el estudio del cáncer en la cavidad oral y labio, o en la cavidad oral y faringe, siendo escasos los registros que contemplan la sublocalización “glándulas salivales”. Su baja incidencia y mortalidad, así como su buen pronóstico no justifican que no se registren de forma independiente dentro del conjunto de los tumores de la cavidad oral, puesto que este comportamiento contribuye a sesgar los datos del conjunto.

Dentro del continente americano, el SEER registra en E.E.U.U, para las glándulas salivales, una incidencia ajustada para todas las edades de 1.3 ASR(W) y una mortalidad ajustada de 0.2 ASR(W)(14).

Respecto a la edad, la edad media para los varones fue de 63 años y algo inferior para las mujeres, 59 años (15). Diversos estudios nos indican que el pico de prevalencia de estos tumores es durante la 6ª-7ª década de vida. Sin embargo, dentro de la población mejicana esta pico es algo menor (5ª década)(16). Lo mismo sucede en Zimbawe, donde la edad media sería los 40 años (17;17;17).

El riesgo de desarrollar un cáncer de glándulas salivales y la probabilidad de morir del mismo aumenta con la edad (riesgo de desarrollar cáncer de glándulas salivales a los 25 años es de 0.002, a los 60 años es de un 0.01 y a los 85 años es de un 0.031). Este hecho se refleja en los datos del Nordcan o SEER, los cuales nos muestran como los tumores de glándulas salivales se presentan con mayor frecuencia en los mayores de 65 años (5.5) (14). Gráfico 6.

Con respecto al sexo, Nordcan nos informa que no existen diferencias en la incidencias según género, 0.6%, al contrario que para la cavidad oral, donde hay una preferencia por el sexo masculino. Estudios sobre otras poblaciones también reflejan esta situación equitativa entre ambos sexos (18).

El registro cáncer de Australia (AIHW) nos informa de un predominio del sexo masculino en cáncer de parótida (ratio hombre/mujer = 2.05:184). Sin embargo, este ratio cambiará para los otros tumores de glándulas salivales mayores, en localizaciones tales como glándula submandibular (Ratio hombre/mujer= 1:0.68) (19).

La tendencia de estos tumores es que disminuyan más los casos entre los varones. La mortalidad por sexos presenta un comportamiento similar como se ve en la Gráfica 5 (9).

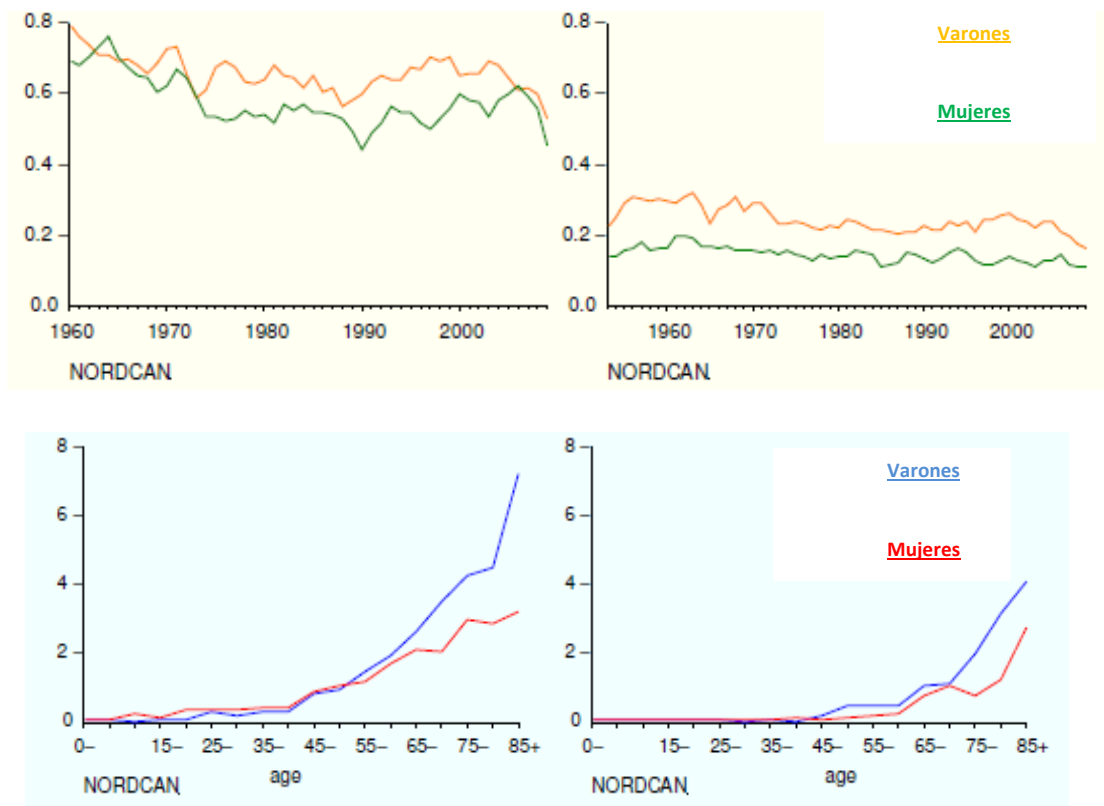


Gráfico 5. Incidencia y mortalidad ajustada por la edad para cáncer de glándulas salivales para cada sexo. Incidencia y mortalidad específica para cada edad. (Nordcan 2005-2009)

Teniendo en cuenta la raza, los tumores de glándulas salivales presentan en EEUU, preferencia por la raza blanca, 1.3 % frente al 1% de la negra, aunque no se observó una mayor mortalidad asociada a una etnia racial concreta. Sin embargo, si se observan diferencias con respecto a los esquimales de Alaska, Norte de Canadá o Groenlandia. Nielsen NH. en 1978 observó la existencia de una alta tasa de TMGS, en especial, un carcinoma indiferenciado, con una histología idéntica a la lesión linfopitelial maligna. Los posibles factores etiológicos se atribuyeron a deficiencias en la dieta o infecciones viricas, como el Virus de Ebstein-Barr(9;20;21). En el continente africano, el grupo histológico más frecuente fue el CME. Un estudio de Hill. A.G. 2002, obtiene un mayor ratio para tumores malignos en parótida que en el norte de América. (0.68 frente 0.19) (22).

Dentro del continente europeo, teniendo en cuenta los datos del registro de Islandia entre los años 2006-2010, los tumores malignos de glándulas salivales correspondían a menos del 1% de todos los tumores del organismo tanto para varones como mujeres. La edad



media de aparición fue de 65 y 53 años para varones y mujeres respectivamente. Siendo más frecuente una aparición temprana en las mujeres. Esto mismo se pudo observar con los datos del SEER para los E.E.U.U (23).

Según el registro de Irlanda entre los años 1994-2009, el cáncer de cabeza y cuello con más incidencia sería el de cavidad oral, el de glándulas salivales presentaría una incidencia en torno al 0.5, con una tendencia irregular a lo largo de los años de estudio, aunque se observa una ligera tendencia ascendente en el último periodo sobre todo en mujeres. Gráfico 6.

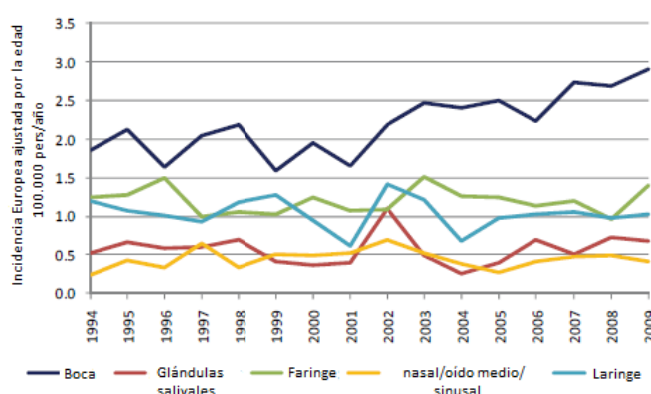


Gráfico 6. Incidencia ajustada por edades de todos los tumores malignos de cabeza y cuello en mujeres, 1994-2009.

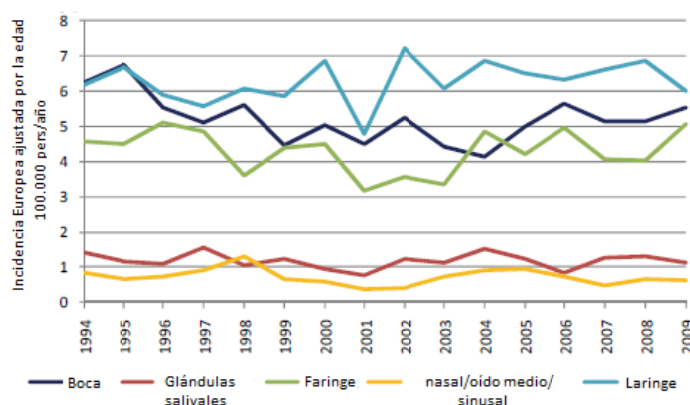


Gráfico 7. Incidencia ajustada por edades de todos los tumores malignos de cabeza y cuello en varones, 1994-2009.

Según el registro alemán, los tumores de glándulas salivales presenta una tendencia irregular, el trienio 2006-2008 presenta una tendencia ascendente, aunque esta tendencia disminuye en el siguiente periodo 2008-2010. Ver Gráfico 8.

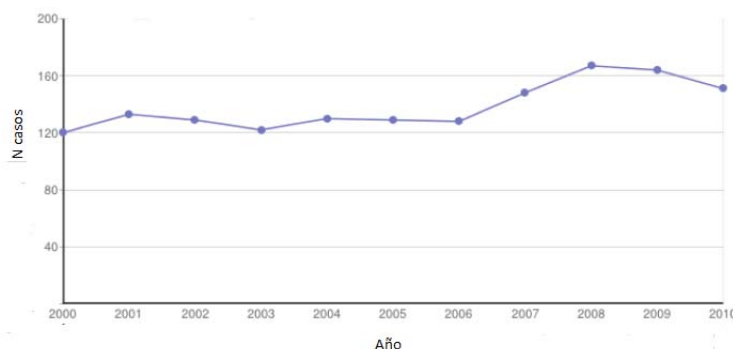


Gráfico 8. Tendencia del número de casos en el periodo 2000-2010 en la población alemana.

Teniendo en cuenta diversos registros de glándulas salivales en España (Albacete, Asturias, Granada, Murcia, Navarra, Tarragona y Zaragoza), se observa una reducción estadísticamente significativa del número de tumores malignos de glándulas salivales, con un porcentaje anual de cambio del -5.3%. Sin embargo, estos datos no coinciden con datos de otras series en los que se observa un aumento en la tendencia (24). (Gráfico 9).

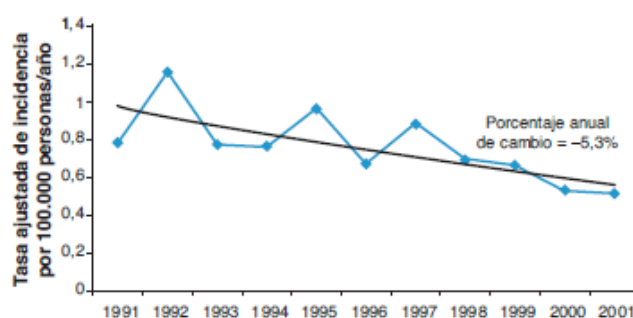


Gráfico 9. Tendencia de las tasas ajustadas de la incidencia del cáncer de glándulas salivales mayores en los registros de cáncer de la población española, 1991-2001 (24).

La tasa de mortalidad Española, sin ajustar, para el año 2009 fue de 0.35, siendo 160 los casos registrados de fallecidos por tumor maligno de glándulas salivales mayores (12).

### 1.3. Supervivencia del cáncer de glándulas salivales y cavidad oral.

La supervivencia del cáncer a nivel mundial de cavidad oral y faringe es peor que el de glándulas salivales, ya que en ésta última el 67% de los individuos registrados por Survcan sobreviven a los 10 años tal y como muestran los datos de la Tabla IV (7).

Supervivencia relativa					
C. oral y faringe			C. Glándulas Salivales		
1 año	5 años	10 años	1 año	5 años	10 años
83.4	58.1	47.6	88.5	67.8	61.1
83.6	62.2	52	92.8	80.2	74.1
83.6	59.4	49	90.5	73.4	67

Tabla IV. Supervivencia relativa al 1 y 5 años según SEER.

La supervivencia para tumores malignos de glándulas salivales en distintos continentes es muy similar, no existen diferencias excesivas. A pesar de ello, de los registros que nos ofrecen información sobre glándulas salivales (SEER, Eurocare-4, Survcan), Europa es la región con peor supervivencia al primer año (82.75) y Tailandia a los 5 años (62%) (14;25;26) (Tabla V).

		1 años(%)	5 años(%)
Asia	China (Hong Kong)	92.5	86.1
	Korea del sur	90.4	68.7
	Tailandia	85.2	62
	China (Shangai)	89.7	73.4
		82.75	64.46
Europa	España	84.42	70.84
	Inglaterra	83.04	64.69
América	E.E.U.U (SEER)	90.5	73.4

Tabla V. Supervivencia relativa al 1 y 5 años para distintas regiones.

Teniendo en cuenta el programa Eurocare-4, Alemania es el país europeo con mejor supervivencia (60.67 a los 5 años) para cáncer de cavidad oral. Sin embargo, los países con

una menor supervivencia para cáncer de cavidad oral fueron Polonia (36.7), República Checa (28.78) y Eslovaquia (28.15). Eslovaquia, de igual manera, será uno de los países con una peor supervivencia también para cáncer de glándulas salivales. España presentará una supervivencia de 50.59 % a los 5 años, siendo el décimo país europeo con una mejor supervivencia. Sin embargo, la supervivencia en España para glándulas salivales aumentará, siendo el segundo país europeo (68.51) con una mejor supervivencia, tras Suecia (70.32). Eslovaquia e Islandia, serán ambos dos de los países con peor supervivencia para cáncer de glándulas salivales. (Ver gráfico 10 y 11) (26).

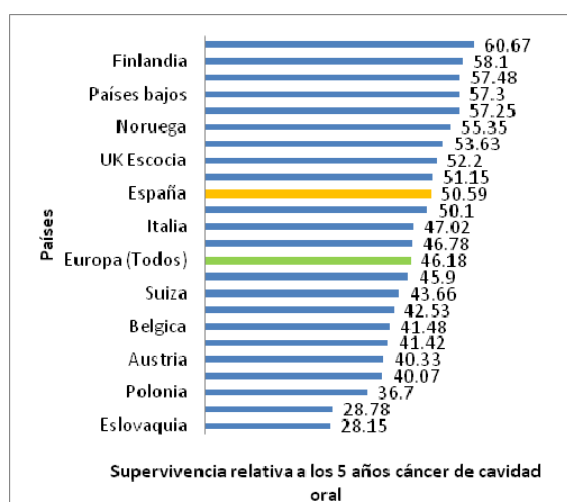


Gráfico 10. Supervivencia relativa los 5 años desde el diagnóstico (95% Intervalo de confianza) para el cáncer de cavidad oral en los distintos países europeos entre los años 1995-1999. (Eurocare-4) (26).

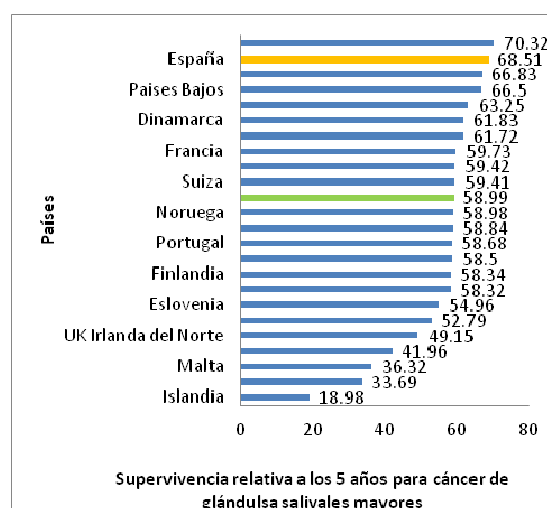


Gráfico 11. Supervivencia relativa los 5 años desde el diagnóstico para el cáncer de glándulas salivales en los distintos países europeos entre los años 1995-1999. (Eurocare-4) (26).

La supervivencia relativa en España según Eurocare-4 para cáncer de glándulas salivales es más elevada que para cáncer de cavidad oral y labio. De todos los pacientes diagnosticados de cáncer oral, el 52.96% sobreviven a los 5 años. Sin embargo, para las glándulas salivales el 70.84 % sobreviven a los 5 años (26). Ver tabla VI.

	1 año		5 años	
	Cavidad oral	Glándulas salivales	Cavidad oral	Glándulas salivales
Varones	78.57	77.91	51.67	60.33
Mujeres	74.49	92.59	59.12	83.05
Ambos sexos	77.84	84.42	52.96	70.84

Tabla VI. Supervivencia al año y a los 5 años para cáncer de cavidad oral y glándulas salivales. Eurocare-4 (26).

En el gráfico 12, podemos constatar como a medida que nos centramos desde una situación más general (cabeza & cuello) a una más específica (glándulas salivales) la supervivencia es mayor. Esto se debe a la agrupación de sublocalizaciones con comportamiento biológico muy diferente. De ahí, la importancia de registros que comprendan distintas sublocalizaciones para estudiar cada cáncer de forma independiente y evitar datos falseados (26).

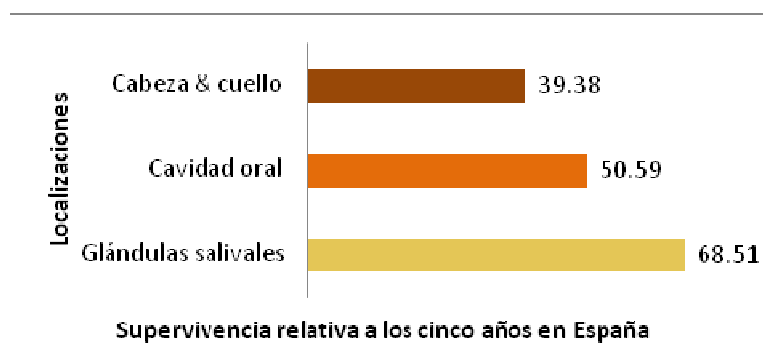


Gráfico 12. Supervivencia relativa los 5 años desde el diagnóstico para las distintas localizaciones en España entre los años 1995-1999. (Eurocare-4) (26).

## 2. Anatomía de las glándulas salivales

Existen tres pares de glándulas salivales mayores (glándulas parótidas, submandibulares y sublinguales) y múltiples glándulas salivales menores distribuidas por toda la mucosa del tracto aerodigestivo superior.

### 2.1. Glándula parótida

Es una estructura lobulada, amarillenta, con un peso de 15-30 gramos aprox. Siendo la glándula salival de mayor tamaño. Se aloja en la fosa retromandibular, posterior a la rama ascendente de la mandíbula, antero-inferior al conducto auditivo externo y anterior a la apófisis mastoides y estiloides. Presenta una cápsula conjuntiva que rodea a la glándula. Su secreción es de tipo serosa y drenará en la cavidad oral a través del conducto de *Stenon* o *Stenson*. Se relaciona con estructuras nerviosas y vasculares como son el nervio facial, el aurículo-temporal, el auricular mayor y gran auricular. Vascularmente, la glándula se relaciona con la arteria carótida externa y varias ramas como la retromandibular (13).

### 2.2. Glándula submandibular

Es la segunda glándula de mayor tamaño (10-15 gramos). Tiene forma ovoidea, aplanada, rosada y se aloja en la fosa submandibular. La glándula envía sus secreciones de tipo seromucoso al interior de la cavidad oral a través del conducto de Wharton, desembocando en la carúncula sublingual. Se relaciona con el nervio lingual, ramo marginal del nervio facial y nervio hipogloso. Su irrigación proviene de la vena y arteria facial (13).

### 2.3. Glándula sublingual

Es la glándula más pequeña de las glándulas salivales mayores (1.5-2.5 gr.) Es estrecha, alargada en dirección sagital, rosada y pobremente encapsulada. Se sitúa en el suelo de la boca, profundamente a la mucosa del surco alveolo-lingual. La glándula sublingual es una aglomeración de glándulas y presenta entre 15-30 conductos excretores. El más voluminoso es el conducto sublingual mayor, nace en la parte media de la cara

medial de la glándula, bordea el conducto submandibular y se abre lateralmente a éste en el vértice de la carúncula sublingual, drenando su contenido seromucoso. Los otros conductos, conductos sublinguales menores, son pequeños y cortos y terminan lateralmente al conducto sublingual mayor, a lo largo del pliegue sublingual formado por la glándula sublingual (13;27). Se encuentra en relación con el nervio lingual y con la vena y arteria linguales.

### **3. Histogénesis e histología de las glándulas salivales**

#### **3.1. Histogénesis**

El patrón embriológico de las glándulas salivales es común, aunque tiene pequeñas diferencias. En la parótida, el epitelio que se engrosa es ectodérmico, por el contrario, en la glándula submaxilar y sublingual es endodérmico.

Entre la 5ª-8ª semana, se engruesa el epitelio del estomodeo originando un cordón que prolifera y se invagina en el ectomesénquima subyacente. La porción más distal se ramifica progresivamente (morfogénesis ramificante). Posteriormente, los cordones generan una luz en su interior (conductos) y los extremos distales se diferencian en acinos (unidades secretoras). Simultáneamente, el ectomesénquima que lo rodea dará lugar al tejido conectivo del estroma, dividiendo la glándula en lobulillos y lóbulos. Finalmente, el proceso de citodiferenciación lleva a los extremos distales a adquirir carácter secretor (13).

#### **3.2. Histología**

Presentan un parénquima glandular constituido por las unidades secretoras y el sistema de evacuación de la saliva hacia la cavidad oral.

- Unidades secretoras (adenómeros):

Son agrupaciones de células productoras de saliva y clasifican en función de su morfología externa y el tipo de luz a la que dicha saliva es vertida.

- Serosos: Contorno esférico y una luz estrecha central. Presentan una secreción proteica (serosa).

- Mucosos: Alargadas y con una luz más amplia. Presentan una secreción rica en hidratos de carbono y proteínas (mucosa).
- Mixta: Presenta un acino mucoso con uno o más casquetes de células serosas (Semiluna serosa o de Gianuzzi)(13;28).

Por dentro de la lámina basal puede localizarse otro tipo celular como son las células mioepiteliales. Estas células pueden producir diferentes materiales como el mixoide, condroide, de membrana basal, etc., así como inhibir la angiogénesis, por lo que su presencia indicaría una menor agresividad tumoral. Las células mioepiteliales tumorales pueden adoptar diferentes aspectos como células claras, plasmocitoides, condromixoides y fusiformes(13).

- Sistema de conductos excretores o ductal.

La saliva se vierte a los conductos intralobulillares, los cuales se subdividen en conductos intercalares, que son a los cuales los adenómeros drenan directamente y los conductos estriados que se originan de la confluencia de los anteriores.

Cuando estos conductos intralobulillares van reuniéndose de forma progresiva, salen del lobulillo, pasan a los tabiques de separación y se denominan progresivamente interlobulillares, interlobulares y conducto excretor principal.

El estroma glandular, está constituido por tejido conectivo del ectomesénquima. A través de él se produce el aporte metabólico, vascularización y transmisión de estímulos nerviosos. En condiciones normales los linfocitos y plasmocitos rodean a las unidades secretoras y los sistemas ductales. Esta población linfoide está ausente al nacimiento y aumenta hasta la madurez y de nuevo desciende a lo largo de la senescencia. Estos son los encargados de la producción de la inmunoglobulina A (13;28).

#### **4. Factores de riesgo para el cáncer de glándulas salivales**

Los factores etiológicos para los tumores de glándulas salivales no están definidos claramente. Sin embargo, se pueden considerar una serie de factores como factores participantes de la aparición de la patología tumoral.



- **Radiación**

La radiación es un factor etiológico muy estudiado, sobre el cual existe evidencia de su influencia en el desarrollo y formación de los tumores malignos de glándulas salivales, sobre todo cuando se aplica a grandes dosis (24). En diversos estudios se ha observado un aumento significativo en el riesgo de desarrollar neoplasias de glándulas salivales tras las explosiones de Hiroshima y Nagasaki (riesgo relativo =11) (24;29-32). La radiación aplicada con fines terapéuticos, sobre todo en la región de cabeza y cuello, también se ha asociado de forma significativa con un incremento en el riesgo de desarrollar neoplasias de glándulas salivales (31). Un análisis de los datos de los registros de cáncer de nueve áreas de Estados Unidos, entre 1975 y 2001, reveló un aumento del 20% en la incidencia de cánceres de glándulas salivales mayores, según las conclusiones del estudio, la utilización de rayos X en el tratamiento odontológico podría ser la razón del aumento, sin embargo no existe clara evidencia de ello (24).

Este riesgo se relaciona directamente con los niveles de exposición a la radiación ionizante (relación dosis- respuesta), ya que a mayor dosis existe un mayor riesgo de desarrollar una neoplasia salival (31).

La radiación presenta un mecanismo oncogénico mediante el cual provoca una ruptura de los cromosomas y de las cadenas del ADN. Normalmente, se produce una reparación del ADN alterado. Sin embargo, cuando no se reparan estas alteraciones, se originan cromosomas alterados con deleciones, rupturas, traslocaciones, que dan lugar a una célula alterada con capacidad de carcinogénesis. Por esto, situaciones en las que existe una alteración cromosómica, como podría ser la ataxia teleangiectásica, presentarían un mayor riesgo de carcinogénesis (31). Se ha encontrado también un aumento del riesgo con la radiación ultravioleta y el contraste loidina 131, utilizado en el tratamiento de las enfermedades tiroideas, ya que éste se acumula en altas concentraciones en las glándulas salivales (33).

En cuanto a la telefonía móvil, inicialmente se pensó en un posible aumento de los casos de tumores cerebrales y más tarde de otros órganos, como las glándulas salivales mayores. Para demostrarlo, en los países nórdicos, se han realizado

diversos estudios de casos y controles y de cohortes, sin embargo, hasta el momento no se ha demostrado un aumento del riesgo de padecer cáncer de glándulas salivales mayores por ello (24;34).

- **Agentes infecciosos (Virus)**

El virus de Epstein-Barr (VEB), el virus del papiloma humano (VPH), el virus herpes simple (VHS1-2) y el citomegalovirus (CMV) se han asociado a casos de carcinoma de glándulas salivales en diversos estudios, pero los resultados no son estadísticamente significativos. De todos ellos, el que presenta una asociación más fuerte es el VEB asociados a carcinomas de glándulas salivales y sitios contiguos o carcinomas linfopiteliales, sobre todo en pacientes asiáticos y esquimales de Alaska y Canadá. Sin embargo esta asociación necesita ser mejor estudiada (33;35;36).

Los pacientes con virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) presentan un mayor riesgo de cáncer, sobre todo linfoma no Hodgkin y sarcoma de Kaposi (VHS-8). Sin embargo, también puede relacionarse con otros cánceres como son el de pulmón, boca (cavidad oral), cuello uterino y aparato digestivo. A nivel de las glándulas salivales también se ha relacionado con un aumento en el riesgo de malignización. Sin embargo, los estudios realizados hasta el momento no son determinantes. (24;37)

### 4.3 Actividad profesional

Se ha observado que los trabajadores en industrias o profesiones en contacto directo con níquel(38), caucho, queroseno, polvo de sílice, plomo o asbestos, tienen una mayor incidencia de éstos tumores (33). De igual forma ocurre en trabajadores de peluquerías o centros de belleza, debido a ciertos componentes químicos de los tintes de pelo (24;33;38).

- **Alcohol y tabaco**

Al contrario de lo que sucede con el resto de los tumores de cabeza y cuello, el consumo de alcohol o tabaco no parece provocar un aumento de la incidencia de los tumores malignos de glándulas salivales y no se han encontrado diferencias

significativas(24;39). Únicamente, se ha podido demostrar factor de riesgo para la aparición del tumor de Warthin (benigno)(13). Tampoco se ha relacionado con el consumo de alcohol en varones, aunque sí en mujeres. (40)

- **Nutrición y estilo de vida**

La nutrición se considera efectiva para prevenir el cáncer de glándulas salivales, sobre todo el consumo de frutas y vegetales con alto contenido en vitamina C y beta-carotenos. Así mismo, se considera beneficioso el consumo de alimentos con bajo contenido en colesterol. En un estudio de casos y controles realizado en la población China, el consumo de hígado o vegetales, sobre todo de coloración amarillo-oscuros, producen un efecto protector, reduciendo en un 70% el riesgo de una neoplasia de glándula salival (38;38;41;41-43).

- **Existencia previa de cáncer en otra localización**

En varios estudios se encontró asociación entre la aparición de tumores malignos en glándulas salivales y la presencia de un cáncer previo, presentando como factores de riesgo la radiación ultravioleta, la inmunosupresión y el VEB, como pueden ser los linfomas de Hodgkin o meduloblastomas. (24) En un estudio en Suecia, el riesgo de padecer una neoplasia de glándulas salivales era cuatro veces mayor en los pacientes con antecedente de linfoma de Hodgkin. (24;36) Otro estudio en EEUU y Suecia, nos revela la existencia de un aumento en el riesgo de padecer un tumor secundario, incluido de glándulas salivales en niños diagnosticados de meduloblastoma (44). En cuanto a la posibilidad de desarrollar un carcinoma de glándulas salivales, se observó en un estudio realizado sobre una población finesa, un riesgo 3.3 veces mayor que el que podría presentar la población general(45). Se ha encontrado asociación entre los tumores malignos de glándulas salivales y cáncer cutáneo debido a exposición solar.

- **Antecedente de tumor benigno de glándulas salivales**

Se ha encontrado posibilidad de malignización en el adenoma pleomórfico padecido a edades tempranas (AP), con una tasa de malignización de 3-10%. Normalmente evoluciona a carcinoma ex-adenoma pleomórfico (CexAP). Sin

embargo, hay también descritos casos de evolución a carcinoma ductal salival (CDS) (39;46).

- **Edad**

La tasa de incidencia ajustada por la edad para los tumores más frecuentes tanto para hombres como para mujeres (cáncer de colon, próstata, mama, ovario y pulmón), está de 6 a 10 veces más elevada en las personas con edades por encima de 65 años. En los tumores de glándulas salivales se ha observado una distribución similar, ya que según la fuente SEER, la incidencia ajustada para mayores de 65 años es 7.85 veces mayor. Varios estudios demuestran un aumento también en la mortalidad en relación con un aumento en la edad (47).

- **Asociación familiar**

Se han observado algunas asociaciones en el adenoma pleomórfico (AP) , carcinoma de células acinares (CCA) y tumor de Warthin (TW), aunque han sido poco consistentes (33).

- **Factores hormonales**

Se ha cuestionado el papel de los receptores de estrógenos, de progesterona y de andrógenos, como factores de riesgo. Aunque son necesarios mayores estudios al respecto (33).

## 5. Tipos histológicos. Grados

Actualmente, los tumores de glándulas salivales se clasifican siguiendo la clasificación del 2005 de la OMS (48). Esta clasificación comprende más de 20 entidades dentro de los tumores epiteliales malignos. (Ver tabla VII).

<b>Tumores epiteliales malignos</b>	<b>CCA</b>
	CME
	<b>CAQ</b>
	PGLA
	<b>Carcinoma epitelial-intraepitelial</b>
	Carcinoma de células claras SAI
	<b>Acarocarcinoma de células basales</b>
	Carcinoma sebáceo
	<b>Unifococarcinoma sebáceo</b>
	Cistoadenocarcinoma
	<b>Cistocarcinoma cribiforme de bajo grado</b>
	Adenocarcinoma mucinoso
	<b>Carcinoma orodérmico</b>
	Carcinoma salival ductal
	<b>Acarocarcinoma SAI</b>
	Carcinoma mioepitelial
	<b>Carcinoma ex-sarcoma pleomórfico</b>
	Carcinosarcoma
	<b>Acaroma pleomórfico metastatizante</b>
	Carcinoma de células escamosas
	<b>Carcinoma de células grandes</b>
	Carcinoma linfoepitelial
	<b>Sialoblastoma</b>
<b>Tumores hematolinfoides</b>	Linfomas de Hodgkin
	<b>Linfoma difuso de células B grandes</b>
	Linfoma de células B extranodal de zona marginal
<b>Tumores secundarios</b>	

Tabla VII. Clasificación de tumores de glándulas salivales 2005 (WHO)

La patología tumoral salival muestra un amplio espectro de neoplasias malignas con gran variación histomórfica, dentro de las cuales se pueden considerar tres patrones principales:

1. Proliferación acinar y/o ductal (epitelial), con mínima o ausencia de componente mioepitelial, como el CCA, CDS o CME.
2. Proliferación epitelial y mioepitelial, como el CAQ o CE-M.
3. Proliferación mioepitelial sin componente epitelial, como el carcinoma mioepitelial.

Se van a clasificar en tumores epiteliales y tumores no epiteliales:

### 5.1. Tumores epiteliales

- **Carcinoma mucoepidermoide (CME)**

Es un tumor caracterizado por la proliferación de células mucosas, intermedias y escamosas con características de células claras, columnares y oncocitoides. Es el TMGS más común tanto en adultos como en niños. Representan el 5-15,5% de todos los tumores salivales, y del 25-30% de los malignos. La edad media es aproximadamente a los 45 años, aunque pueden aparecer a cualquier edad. El 60% de las lesiones aparecen en menores de 40. Presenta predilección por los varones en una relación de 3:2. Sin embargo, hay autores que observan una predilección por el sexo femenino en las glándulas salivales menores, sobre todo en la zona de la lengua y a nivel retromolar es algo más común en mujeres (49).

Prácticamente, la mitad de estos tumores aparecen en glándulas salivales mayores (53%), siendo la parótida el 45%, la glándula submandibular el 7% y la glándula sublingual el 1%.

Clínicamente, suelen presentarse como tumoraciones firmes, fijas y no dolorosas e histopatológicamente, suelen estar mal delimitado, con áreas quísticas mucoides y sólidas. Hay una mezcla de células mucosas, escamosas e intermedias.

Su comportamiento biológico es variable en función de los tres grados histológicos. Normalmente, los tumores de parótida se extienden a los nódulos linfáticos de la región preauricular y posteriormente a la región submandibular.

Los tumores de glándula submandibular se extienden hacia los nódulos linfáticos submandibulares y la cadena de la yugular interna.

El pronóstico general es bueno con una supervivencia a los 5 años del 50% que aumenta hasta el 90-100% para los de bajo grado.

- **Carcinoma adenoideo quístico (CAQ)**

Es una neoplasia infiltrativa con proliferación celular isomorfa basaloide constituida de células epiteliales y mioepiteliales que bordea microespacios. Puede presentar un patrón sólido, tubular o cribiforme, siendo éste último el más frecuente. Es el 10% de todas las neoplasias salivales(33) y el 15% de los tumores malignos(13). Afecta de forma más frecuente la glándula parótida, submandibular y menores. Aparece en todos los grupos de edad aunque más frecuentemente en la 5ª década y en edades avanzadas. Es más frecuente en mujeres, sobre todo en área submandibular (13;33).

Clínicamente, se caracteriza por ser una masa de crecimiento lento, en ocasiones con dolor debido a su afinidad por la invasión perineural, parálisis facial, ulceración y en ocasiones destrucción ósea. El patrón histopatológico del CAQ se correlaciona con el pronóstico; mejor para los cribiformes y tubulares y peor para los sólidos.

Presenta un curso clínico progresivo y a menudo el desenlace es fatal. La supervivencia a los 5 años es del 35%, falleciendo por la enfermedad el 90% a los 10 o 15 años. Presentan metástasis a distancia hasta el 55% de los casos.

- **Carcinoma de células acinares (CCA)**

Es una neoplasia constituida por una proliferación celular epitelial que muestra diferenciación acinar serosa con gránulos de zimógeno citoplásmicos.

Corresponde con el 10-20% del total de las neoplasias malignas. Pudiendo aparecer desde la 2ª hasta la 7ª década y de forma bilateral en el 3% de los casos. Es ligeramente más frecuente en mujeres y no tiene predilección por ningún grupo racial. Se localiza preferentemente en la parótida (85%). Su aparición en glándula submandibular es del 4% y en la sublingual del 1%.

Se presenta como una masa solitaria, no adherida. Sin embargo, hay algunos casos son multinodulares de masa tumoral fija adherida a planos musculares o piel y multinodular. Su crecimiento es lento con dolor vago e intermitente en un 33% de los casos y en un 10% cursa con parálisis.

Puede presentar distintos patrones histopatológicos: sólido, microquístico, papiloquístico y folicular, pero no se relacionan con el pronóstico. Es común la presencia de infiltrado linfocitario en el estroma que bordea los grupos tumorales.

El pronóstico general es bueno con un 35% de recurrencias locales y entre un 6-26% de mortalidad. Son más agresivos los CCA de glándulas salivales mayores que menores.

- **Carcinoma ex-adenoma pleomórfico (CexAP)**

Es un carcinoma que aparece tras el antecedente de adenoma pleomórfico previamente en la zona. El 4% de los adenomas pleomórficos puede evolucionar a carcinoma.

Representan el 3.6% del total, el 6.2% de los AP y el 12% de las neoplasias salivales malignas, siendo su localización preferida la glándula parótida (67%). Suele aparecer sobre los 60 años.

Clínicamente, cursa como una masa tumoral de larga evolución, con rápido crecimiento provocando dolor y/o parálisis. Histopatológicamente, pueden aparecer como adenocarcinomas indiferenciados y se han clasificado en, no invasivos, mínimamente invasivos( $\leq 15$  mm) e invasivos ( $> 15$  mm).

Los CexAP invasivos son muy agresivos y presentan recurrencias del 50% y de metástasis del 70 %.



- **Otros carcinomas epiteliales.**

- *Carcinoma ductal salival (CDS)*

Es un tumor maligno raro de alto grado y puede deberse a una evolución de un CexAP. Se presenta con mayor frecuencia en parótida (88%) y en los hombres (4:1) por encima de los 50 años.

Se corresponde con una masa tumoral de crecimiento rápido que suele presentar dolor y parestesia. Histopatológicamente, se presenta una proliferación pleomórfica epitelial con patrón cribiforme (“puente romano”) que presenta comedonecrosis central. Presenta un mal pronóstico, 46-62% de metástasis y del 65 al 77% de fallecimientos por el tumor.

- *Adenocarcinoma de células basales (AcCB)*

Es una neoplasia maligna constituida por una proliferación de células basaloides. Su localización preferente es la parótida (90%) y afecta a pacientes por encima de los 60 años. Histológicamente, se distinguen cuatro variantes: sólido, membranoso, trabecular y tubular. Su pronóstico es bueno y no suelen metastatizar, aunque un 50% recurren.

- *Carcinoma epitelia-mioepitelial*

Es el tumor menos frecuente compuesto por células ductales internas y claras mioepiteliales externas. Predomina en la glándula parótida (60-80%), en adultos mayores de 70 años y se presenta como un crecimiento lento multinodular. Histopatológicamente, está compuesto por estructuras pseudoductales con una capa interna de células cuboidales (epiteliales) y una externa de células claras poligonales (mioepiteliales). El tratamiento es quirúrgico y el pronóstico es bueno con un nivel de recurrencias del 40% y de metástasis del 14-18%.

- *Adenocarcinoma polimorfo de bajo grado*

Corresponde al segundo tumor salival intraoral más frecuente, afectando con más frecuencia a las mujeres y en la década 6ª y 7ª. Suele aparecer como una tumoración firme de crecimiento lento. Presenta múltiples configuraciones morfológicas dentro de una misma lesión, con áreas sólido-lobulares, papilares o quístico-papilares, cribiformes, trabeculares y ductales. Pueden formar estructuras tubulares y columnares configurando patrones concéntricos alrededor de vasos y nervios. El pronóstico es bueno con un mínimo porcentaje de recidivas (9-17%) y de metástasis (9-15%).

## 5.2. **Tumores no epiteliales:**

- **Tumores hematolinfoides.**

Los linfomas salivales se originan a partir del tejido linfoide asociado a las glándulas salivales (MALT). Los linfomas pueden dividirse en linfomas de Hodgkin, muy infrecuentes, o no- Hodgkin, primarios o secundarios, siendo estos últimos los más frecuentes. Los linfomas localizados en glándulas salivales constituyen el 2% de las neoplasias salivales y el 5% de los linfomas extranodales. El 75% de los casos afectan bilateralmente a la parótida y en un 20% a la submaxilar. Presentan predilección por el género femenino y suelen aparecer sobre los 60 años. Los requisitos necesarios para ser considerado linfoma salival primario son la ausencia de linfadenopatías palpables al diagnóstico, no agrandamiento de los ganglios linfáticos mediastínicos, cifra normal de linfocitos y no presentar ninguna manifestación en otros ganglios linfáticos en el abdomen, hígado o bazo. Pacientes con síndrome de Sjögren, pueden desarrollar sobre una sialoadenitis linfoepitelial, un linfoma de células B de zona marginal extranodal (tipo MALT). Este linfoma predomina en las mujeres entre los 50-60 años y cursan clínicamente con una tumoración parotídea progresiva que puede asociarse a procesos autoinmunes. El pronóstico es bueno sobre todo

para los localizados y de bajo grado aunque a veces se transforma en linfoma de células grandes de alto grado.

Otro tipo de linfoma frecuente es el linfoma de células B difuso de células grandes. Presenta un patrón infiltrativo destructivo con un mal pronóstico y corresponde con el 15% de los linfomas salivales.

- **Tumores secundarios**

Las metástasis en las glándulas salivales representan del 5-10% del total de tumores malignos salivales y se localizan preferentemente en los ganglios linfáticos asociados a la glándula parótida, intra y paraparotídeos, y en menor medida en el parénquima salival. Son más frecuentes en varones mayores de 70 años. Pueden aparecer lesiones desde la piel como el melanoma y el carcinoma epidermoide del área parieto-temporal. Las metástasis hematógenas son muy infrecuentes y provienen de tumores de pulmón, riñón y mama (13).

- **Tumores primarios múltiples (TPM)**

Se caracterizan por ser tumores que aparecen en el mismo órgano del tumor previo pero con histología diferente, o tumores que presentan igual histología localizados en diferentes órganos, a excepción de los linfomas, leucemias y sarcoma de Kaposi. No hay modificaciones en el concepto de TPM en relación con el tiempo de aparición (50).

## **6. Diagnóstico clínico y pruebas complementarias**

- **Examen físico y antecedentes**

Es imprescindible realizar una historia clínica completa del paciente, registrando la evolución (lenta o rápida), presencia o no de dolor, presencia de disfagia, parálisis facial, trismus, sudoración cutánea, alteración en el gusto, parestesias y otorrea. Posteriormente se realizará el examen clínico sistemático, basado en la inspección de aumento de tamaño, asimetrías glandulares, enrojecimiento o ulceración de la zona y presencia de parálisis facial. A nivel

intraoral debemos valorar la salida de saliva a través de los conductos excretores (51;52) Las lesiones malignas avanzadas pueden afectar los pares craneales VII y más raramente los pares IX-XII y la cadena simpática si está invadido el espacio perifaríngeo. La rama mandibular del V par craneal puede afectarse cuando la tumoración se desplaza a lo largo del nervio auriculotemporal hacia la base del cráneo, lo que proporcionará el hallazgo de dolor asociado (53).

Tan importante como la inspección es la palpación de la lesión, valorando si la lesión es unilateral o bilateral, si es móvil o está adherida a planos profundos, dolorosa...(37;52;53)

- **Diagnóstico por la imagen**

Las técnicas de diagnóstico por la imagen para los TMGS son la resonancia magnética (RMN), la tomografía computarizada (TC), los ultrasonidos (US), tomografía de emisión de positrones (PET) y sialoTAC (TAC realizada durante la sialografía).

La técnica más frecuentemente utilizada y eficaz es la RMN, se basa en la combinación de un campo magnético y una energía de radiofrecuencia para estudiar el comportamiento de los protones de hidrógeno en la grasa (52). Presenta unas constantes de tiempo medidas en milisegundos (ms), que corresponderían con T1 y T2. Esto hace que en un mismo campo magnético, la grasa tiene un T1 y un T2 constante y diferente del T1 y el T2 del agua, el aire, u otras sustancias. La mayoría de los tumores de glándulas salivales son más brillantes en T2 que en T1, sobre todo los tumores con contenido líquido como los CME quísticos, cistoadenocarcinomas, etc...(54)

La técnica más actual y novedosa es la exploración por PET. Este procedimiento nos permite detectar células de tumores malignos en el organismo, ya que al ser más activas y absorber más glucosa que las células normales presentan un aspecto más brillante en la imagen. Determina la actividad metabólica de las células tumorales.

Éstas técnicas son de extraordinaria importancia ya que nos permiten establecer la extensión del proceso, sobre todo hacia la región parafaríngea profunda y delinear los límites tumorales (53).

- **Punción aspiración con aguja fina (PAAF)**

Es una técnica sencilla, inocua, indolora, reproducible y fiable, aunque a veces presenta falsos positivos debido a la dificultad de acceder a la zona de estudio. Se utiliza para el análisis de las células y material aspirado, mediante una aguja fina, de zonas glandulares y paraglandulares. Este método complementario no reemplaza la biopsia, pero nos orienta de manera sencilla en el diagnóstico. Nos permite obtener de forma rápida un diagnóstico sin necesidad de intervención quirúrgica. Varios autores hablan de un alto índice de fiabilidad para el diagnóstico de lesiones malignas (80-95%). La combinación entre la valoración clínica, el diagnóstico por la imagen y la citología nos orienta a la hora de establecer un tratamiento idóneo (52).

- **Análisis histológico**

Esta técnica nos permite establecer un diagnóstico definitivo de la histología del tumor. La biopsia preoperatoria, es el recurso más eficaz para establecer un diagnóstico, sin embargo es poco justificable, ya que al tomar la muestra es probable que se diseminen células tumorales. Por ello, el enfoque óptimo es semiológico y terapéutico al mismo tiempo (52).

## **7. Estadía de los tumores malignos de glándulas salivales**

Los tumores malignos de glándulas salivales presentan tres maneras diseminarse. Invadiendo el tejido normal que lo rodea, invadiendo el sistema linfático circulando por los vasos linfáticos o sanguíneos hacia otros lugares del cuerpo (metástasis). El tumor secundario será del mismo tipo histológico que el tumor primario.

El estadía de los tumores de glándulas salivales se realiza basándose en el tamaño tumoral y la extensión local del tumor (T), metástasis a nódulos ganglionares regionales (N) y metástasis a distancia (M) (Clasificación TNM. Ver tabla VIII y IX) (51;55).

• **Tumor primario (T)**

X	No se puede evaluar el tumor primario.
0	No hay prueba de tumor primario.
1	Tumor $\leq 2$ cm en su mayor dimensión, sin diseminación extraparenquimatosa. <sup>a</sup>
2	Tumor $> 2$ cm, pero $\leq 4$ cm en su mayor dimensión, sin diseminación extraparenquimatosa. <sup>a</sup>
3	Tumor $> 4$ cm o tumor con diseminación extraparenquimatosa. <sup>a</sup>
4a	Enfermedad moderadamente avanzada.
	El tumor invade la piel, la mandíbula, el canal auditivo o el nervio facial.
4b	Enfermedad muy avanzada.
	El tumor invade la base del cráneo o las placas pterigoideas, o enfunda la arteria carótida.

<sup>a</sup>La diseminación extra parenquimatosa es una prueba clínica o macroscópica de invasión en los tejidos blandos. La prueba microscópica sola no constituye diseminación extra parenquimatosa para propósitos de clasificación (51;55)

• **Ganglios linfáticos regionales (N)**

X	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales.
0	No hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales.
1	Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral, $\leq 3$ cm en su mayor dimensión.
2	Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral, $> 3$ cm, pero $\leq 6$ cm en su mayor dimensión.
	Metástasis en múltiples ganglios linfáticos ipsilaterales, $\leq 6$ cm en su mayor dimensión.
	Metástasis en ganglios linfáticos bilaterales o contralaterales, $\leq 6$ cm en su mayor dimensión.
2a	Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral, $> 3$ cm, pero $\leq 6$ cm en su mayor dimensión.
2b	Metástasis en múltiples ganglios linfáticos ipsilaterales, $\leq 6$ cm en su mayor dimensión.
2c	Metástasis en ganglios linfáticos bilaterales o contralaterales, $\leq 6$ cm en su mayor dimensión.
3	Metástasis en un ganglio linfático, $> 6$ cm en su mayor dimensión.

- **Metástasis a distancia (M)**

M0	No hay metástasis a distancia.
M1	Metástasis a distancia.

Tabla VIII. Clasificación del estadio tumoral. (TNM) (51;55).

- **Estadio anatómico/grupos de pronóstico**

Estadio	T	N	M
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3	N0	M0
	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
IVA	T4a	N0	M0
	T4a	N1	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N2	M0
	T4a	N2	M0
IVB	T4b	Cualquier N	M0
	Cualquier T	N3	M0
IVC	Cualquier T	Cualquier N	M1

Tabla IX. Estadio tumoral (54).

## 8. Pronóstico

Las opciones de tratamiento y el pronóstico dependen del estadio del cáncer (sobre todo el tamaño del tumor), el tipo de glándula salival afectado, el tipo de células cancerosas (como lucen bajo el microscopio) y la edad y salud general del paciente.

- **Estadio del cáncer**

Corresponde con uno de los factores pronósticos más importantes. La tasa de supervivencia disminuye a medida que aumenta el estadio. La presencia de nódulos linfáticos o metástasis o parálisis facial asociada a la extensión del tumor son también factores pronósticos negativos (33;37).

- **El tipo tumoral y grado.**

El tipo tumoral influye en el pronóstico ya que en función del tumor el pronóstico varía. Cada tumor puede presentar un grado de diferenciación distinto, haciendo que su comportamiento sea más o menos agresivo. El carcinoma adenoideo quístico, el carcinomas ex-adenoma pleomórfico, el carcinoma ductal salival o el carcinoma mucoepidermoide de alto grado de malignidad presentan un pronóstico bastante desfavorable. Por el contrario, el adenocarcinoma polimorfo de bajo grado, carcinoma de células acinares, carcinoma mucoepidermoide de bajo grado son mucho más favorables. (Ver tabla X).

Bajo grado	Bajo, medio o alto grado	Alto grado
CCA	Adenocarcinoma SAI	CAQ
Adenocarcinoma de células basales	CME	Carcinoma anaplásico de células pequeñas
Carcinoma de células claras	Carcinoma de células escamosas	Carcinosarcoma
Cistoadenocarcinoma		Carcinoma de células pequeñas y grandes indiferenciadas
Carcinoma epitelial-mioepitelial		Carcinoma salival ductal
Adenocarcinoma mucinoso		Ca ex AP
PGLA		

Tabla X. Grados tumorales.

- **Localización tumoral**

La localización va a ser un factor pronóstico, ya que los tumores localizados en las glándula parótida presentarán un comportamiento normalmente de mayor benignidad que en la glándula submandibular, y éste que en la glándula sublingual y glándulas salivales menores (55).



- **Edad y salud general del paciente.**

Pacientes inmunodeprimidos o con alteración de la salud general presentan una menor capacidad de respuesta y reparación frente alteraciones en su organismo. En distintos estudio se ha observado que los pacientes con SIDA, son más susceptibles de padecer tumores malignos de glándulas salivales. Ser varón también se cree que es un factor pronóstico negativo (37).

## **9. Tratamiento**

Existen diferentes alternativas terapéuticas para los pacientes con tumores malignos de glándulas salivales mayores. Sin embargo, las terapias más frecuentes son la cirugía, radioterapia y quimioterapia. La cirugía es el tratamiento idóneo inicial para los TMGSM. En la glándula parótida el manejo inicial es la extirpación quirúrgica del lóbulo superficial (*parotidectomía superficial*), en caso de que el tumor sea benigno y pueda ser diseccionado sin afectar el nervio facial. Sin embargo, cuando se trata de tumores malignos la intervención debe ser más agresiva extirpando toda la glándula parótida, el nervio facial (*parotidectomía total*) y los nódulos linfáticos paraparotídeos. Si el tumor afecta piel, hueso y músculo se debe ampliar la cirugía hasta estas estructuras. En caso de positividad de nódulos linfáticos o en tumores de alto grado de malignidad se lleva a cabo una disección cervical ganglionar junto con la cirugía.

Para los tumores de bajo grado de malignidad, el tratamiento con cirugía es suficiente. Únicamente, se aplica radioterapia postoperatoria para tumores recurrentes, con márgenes positivos o próximos al nervio facial. Por el contrario, casi todas las neoplasias de alto grado de malignidad, son tratadas con cirugía asociada a radioterapia postoperatoria.

En el caso de la glándula submandibular, si no existe afectación de los nervios de la zona, mandíbula o tejidos blandos, se recomienda la intervención quirúrgica del triángulo submandibular seguida siempre de irradiación postquirúrgica de la región submandubular y zona ipsilateral del cuello (dosis de 65-70 Gy). Si existe invasión perineural, de nódulos

linfáticos, o extensión a tejidos blandos, la resección se amplía hasta las estructuras afectadas.

El monoterapiamiento con radioterapia no suele ser suficiente para controlar la mayoría de los tumores y únicamente se recomienda en los casos que no se pueda establecer un tratamiento quirúrgico. La zona irradiada normalmente es la región parotídea y los nódulos cervicales superiores. Para las lesiones de alto grado o con positividad en los nódulos ganglionares en la muestra postquirúrgica, se incluye todo el cuello ipsilateral. La dosis mínima es de 60-60Gy durante 6-7 semanas en caso de no existir gran cantidad de tumor residual. Dosis mayores se reservan para pacientes con márgenes positivos o lesiones muy extensas.

La radiación puede ser aplicada de forma externa o interna. La primera es la forma más frecuente. Normalmente, se aplicará 5 días a la semana durante 6 o 7 semanas. En la actualidad, se está estudiando sobre la radioterapia hiperfraccionada acelerada, que consiste en la aplicación de radiación dos veces al día durante un periodo más corto de tiempo. Las nuevas investigaciones sobre nuevos dispositivos de imágenes en 3D, nos permiten una mejora en cuanto a su imagen determinando una angulación de radiación más adecuada. La aplicación de la radiación interna se lleva a cabo mediante unos dispositivos a modo de agujas que introducen la radiación directamente en la lesión. De los distintos tipos de radiación interna, es más efectiva la terapia con haz de neutrones rápidos que la de haz de fotón en pacientes con tumores inextirpables. Sin embargo, también presenta mayores complicaciones.

En cuanto al tratamiento con quimioterapia, aún no se ha establecido como parte del tratamiento primario curativo en los TMGSM. Únicamente, se aplica en casos en los que el cáncer se ha extendido más allá de la región de cabeza y cuello, en casos paliativos, o de imposibilidad de intervención quirúrgica o aplicación de radiación. Agentes quimioterápicos como la doxorubicina, 5-fluoracilo, presentan cierto grado de actividad, pero las respuestas son del 15-50%.

Distintos autores consideran la combinación de distintos agentes quimioterápicos más eficaz que la aplicación de un único agente. Sin embargo, son necesarios más estudios enfocados en el tratamiento quimioterápico realizando ensayos clínicos con el fin de conseguir agentes más activos (37).

## ***Capítulo II. OBJETIVOS***

1. Conocer la epidemiología descriptiva de los tumores de malignos de glándulas salivales mayores en la Comunidad Autónoma de Madrid.
2. Conocer la epidemiología analítica de las variables sobre tumores de malignos de glándulas salivales mayores recogidas en el Sistema de Intercambio de Datos de Cáncer (SIDC)
3. Conocer la supervivencia global de tumores de malignos de glándulas salivales mayores.

## **Capítulo III. SUJETOS Y MÉTODOS**

### **10. Sistema de Intercambio de datos de cáncer**

La población del estudio procede de la Base de Datos del Registro Central de Tumores del Sistema de Intercambio de Datos del Cáncer (SIDC) de la Comunidad Autónoma de Madrid (CM) (56).

En todo el proceso del trabajo se ha respetado las normas impuestas por legislación actual. Se ha solicitado autorización por el Coordinador de la Oficina Regional de Coordinación Oncológica, otorgando su aceptación tras valorar la viabilidad y rigor científico del estudio. Anexo 2.

El registro del SIDC corresponde a un registro hospitalario, cuyo objetivo es obtener datos completos y de alta calidad de la información disponible de los tumores diagnosticados y/o tratados en el hospital para la utilización en el Control del Cáncer y en la investigación.

La finalidad del SIDC en la Comunidad de Madrid es contribuir a la mejora en el diagnóstico y en el tratamiento de los pacientes con cáncer, para ello todos los centros y servicios sanitarios, tanto de carácter público como privado integrados en la Red Sanitaria Única de Utilización Pública, estarán obligados a disponer un registro de tumores y a suministrar la información al Registro Central de Tumores Sistema de Intercambio de Datos de Cáncer en la Comunidad de Madrid.

El SIDC recoge y procesa la información que le llega de los distintos hospitales incluidos en el programa, que son: el Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Hospital de la

Princesa, Hospital Militar Central Gómez Ulla, Hospital Puerta de Hierro, Hospital Universitario San Carlos, Hospital Severo Ochoa, Hospital Ramón y Cajal, Hospital Universitario de Getafe, Hospital de Móstoles, Hospital Ruber Internacional, Hospital M.D. Anderson Internacional de España, Hospital Infantil del Niño Jesús, Hospital Universitario La Paz, Hospital Universitario 12 de Octubre. Todos estos hospitales tienen capacidad para tratar de forma completa los procesos oncológicos que registran.

Las fuentes que se emplean para obtener los datos son:

1. Archivos de historias clínicas.
2. Anatomía patológica.
3. Admisión de enfermos.
4. Informes de alta médica.
5. Comité de tumores.
6. Servicios de Oncología.

Una vez que la información se encuentra en la base de datos del registro hospitalario es remitida al registro central, el cual se halla sistematizado mediante una aplicación informática que separa la gestión de la evaluación y el control de la calidad.

La aplicación de gestión está orientada para la gestión diaria del Hospital donde se instala.

En esta base de datos se define CASO a todo paciente con un tumor diagnosticado cuyo código de comportamiento (5º dígito de la Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología, CIE-O3 de la OMS en su tercera versión de la Organización Panamericana de la Salud de 2003) (57) sea igual o superior a 2. En lo relativo a la relación que éste tiene con el Hospital, se define como CASO a aquel paciente con un tumor que acude al Hospital para su diagnóstico y /o tratamiento total o parcial; y se define como CONTACTO a aquel paciente con un tumor que acude a algún servicio del hospital de forma puntual, sin que existan precedentes y sin que parezca previsible un seguimiento del mismo por parte del Hospital. Los contactos no son registrados.

## **10.1 Características de la población. Concepto de cáncer de glándulas salivales**

Consta de pacientes diagnosticados de tumores malignos de glándulas salivales en el periodo enero de 1990 y 2 Junio de 2011, lo que supone más de 20 años de seguimiento.

El concepto de cáncer de glándulas salivales es aquel que maneja el Registro, y que codifica de acuerdo con la Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología. CIE-3 de la OMS en su tercera versión de la Organización Panamericana de la Salud de 2003. En esta clasificación los tumores de glándulas salivales se codifican desglosándose en glándula parótida, glándula submandibular, y glándula sublingual, (C07.9, C08.0, C08.1 respectivamente).

## **11. Variables utilizadas**

### **11.1 VARIABLES PROPORCIONADAS POR EL SIDC**

El conjunto de datos que se recogen en el SIDC (56) para cada tumor registrado es el siguiente:

- **Datos de filiación:**

Identifican al paciente. Estos datos, no han estado disponibles para poder mantener la confidencialidad de los pacientes del estudio. Además, se incluye el código de la institución, la zona sanitaria, el municipio y provincia de residencia del paciente, provincia de nacimiento, la fecha de nacimiento y fecha de entrada o de registro. Estos últimos si están disponibles.

- 1. Sexo:** Hombre o Mujer.
- 2. Edad en el momento de diagnóstico**
- 3. Código de la institución**

Institución de procedencia:

- 1 Ayuntamiento Madrid
- 2 Atención Primaria
- 3 Atención Especializada Área

4 Otros

280101 Hospital Universitario Gregorio Marañón

280201 Hospital universitario de la Princesa

280209 Hospital del Niño Jesús

280203 Hospital Santa Cristina

280301 Hospital Príncipe de Asturias

280401 Hospital Universitario Ramón y Cajal

280501 Hospital Universitario La Paz

280601 Hospital Puerta de Hierro

280602 Hospital de El Escorial

280701 Hospital Universitario San Carlos

280702 Fundación Jiménez Díaz

280801 Hospital de Móstoles

280802 Fundación Alcorcón

280901 Hospital Severo Ochoa

280902 Hospital de Fuenlabrada

281001 Hospital de Getafe

281101 Hospital 12 de Octubre

281102 Hospital Central de la Defensa

289999 Centros Privados

999999 Centros otras CC.AA

9 Desconocido

**4. Zona sanitaria**

**5. Municipio de residencia**

**6. Provincia de residencia**

**7. Provincia de nacimiento**

- **Datos del diagnóstico**

**1. Fecha del primer diagnóstico**

Es la fecha de la primera sospecha o diagnóstico de cáncer por un médico, incluso aunque no sea confirmada histológicamente hasta una fecha posterior o no se llegue a realizar un estudio histológico, pero se mantenga el diagnóstico clínico. Esta fecha se utilizará como fecha de aniversario para el seguimiento del paciente.

**2. Diagnóstico y tratamiento en otro centro**

Se refiere a todo tipo de diagnóstico previo, desde la sospecha de diagnóstico hasta si se ha producido una confirmación tumoral. En relación al tratamiento, sólo al previo del tumor que se está registrando.

- 1 No
- 2 Diagnosticado pero no tratado
- 3 Diagnosticado y tratado en otro centro
- 9 Sin información

**3. Base del diagnóstico de cáncer en otro centro**

Recoge la información relativa a la exploración que ha conducido a un diagnóstico tumoral, en un centro no subsidiario del SIDC.

- 0 No
- 1 Clínica solamente
- 2 Investigaciones clínicas (Radiografías, Isótopos, endoscopias)
- 3 Cirugía exploratoria o autopsia sin histología.
- 4 Pruebas bioquímicas o Inmunológicas específicas.
- 5 Citología o Hematología
- 6 Diagnostico histológico en otro centro
- 7 Histología
- 8 Autopsia
- 9 Sin información

**4. Fecha de la primera consulta en el centro que informa**



**5. Fuente de la información**

Es el servicio a través del cual se obtiene la información del caso de cáncer que se registra.

- 1 Admisión
- 2 Anatomía patológica
- 3 Otros servicios
- 4 Archivo
- 5 Oncología
- 6 Otros
- 7 Desconocido

**6. Base del diagnóstico del centro que informa**

Se codifica igual que el ítem de base del diagnóstico de cáncer en otro centro.

- 0 No
- 1 Clínica solamente
- 2 Investigaciones clínicas (Radiografías, Isótopos, endoscopias)
- 3 Cirugía exploratoria o autopsia sin histología.
- 4 Pruebas bioquímicas o Inmunológicas específicas.
- 5 Citología o Hematología
- 6 Diagnostico histológico en otro centro
- 7 Histología
- 8 Autopsia
- 9 Sin información

- **Datos del tumor**

**1. Codificación topográfica. Localización tumoral**

Se codifica de acuerdo con la Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología. CIE-3 de la OMS en su tercera versión de la Organización Panamericana de la Salud de 2003.

Los códigos topográficos de la CIE-O tienen cuatro dígitos, la letra C seguida de tres dígitos. El tercero indica localizaciones diferentes, mientras que el cuarto determina las sublocalizaciones.

El término SAI, sin otra especificación (*sine alter indicatio*) o como se conoce en la literatura anglosajona NOS “Not otherwise specified”. Este término se emplea cuando el patólogo o el clínico no especifica más allá de la generalidad, tanto topográfica como después en el caso de la histología.

Así el cáncer de glándulas salivales mayores (glándula parótida, glándula submandibular y glándula sublingual) se codifica como:

C07.9 Glándula parótida

C08.0 Glándula submandibular

C08.1 Glándula sublingual

C08.8 Sitios contiguos a glándulas salivales

C08.9 Glándulas salivales mayores SAI

## 2. Lateralidad

Codificará de la siguiente forma, sin embargo se debe recordar que la lateralidad debe ser codificada en todas las sublocalizaciones incluidas en la CIE-O3.

0 Órgano simple

1 Origen del tumor primario en la derecha.

2 Origen del tumor primario en la izquierda.

3 Ambos lados afectados, cuya lateralidad del origen desconocida.

Puede referirse al caso un tumor que es clasificado como un tumor primario simple si por ejemplo incluye ambos ovarios afectados

simultáneamente, o bien la histología es única, como en el caso del retinoblastoma bilateral o el tumor de Wilms bilateral.

4 Un solo lado afectado, sin especificar.

5 Multisistémico.

6 Tumor de la línea media.

9 Localización doble, pero sin información acerca de la lateralidad.

Desconocido

### 3. Codificación morfológica. Histología del tumor.

Según la CIE-O3, el quinto dígito de esta clasificación es el que representa la conducta del tumor. Consideramos que cuando los tres primeros dígitos de la CIE.O3 son iguales las histologías también lo son.

Como regla general, se registrarán sólo las neoplasias que tengan un código con un quinto dígito igual o superior a dos. (Ver tabla XI).

Histología del tumor	
Neoplasia maligna	Sarcoma SAI
Carcinoma SAI	Rabdomiosarcoma SAI
Ca de células grandes SAI	Rabdomiosarcoma embrionario SAI
Ca indiferenciado SAI	Tumor mixto malign SAI
Ca anaplásico SAI	Ca. adenoma pleomórfico
Ca. Pleomórfico	Tumor rabdoide maligno
Ca céls pequeñas SAI	Carcinosarcoma SAI
Ca céls escamosas SAI	Mioepitelioma maligno
Ca céls escamosas querat SAI	Linfoma maligno SAI
Carcinoma linfoepitelial	Linfoma no-H SAI
Ca. céls basales SAI	Linfoma H SAI
Adenocarcinoma SAI	Linfoma H celularidad mixta SAI
Adenocarcinoma basocelular	Linfoma B grandes difuso SAI
CAQ	Linfoma folicular SAI
AdCa en poliposis adenomatos de colon	Linfoma folicular GII
Ca neuroendocrino SAI	Linfoma maligno cementoblástico-centrocítico folicular
Ad Ca de céls claras SAI	Linfoma folicular GI
AdCa folicular SAI	Linfoma B de zona marginal SAI
CME	Histiocitosis maligna
AdCa Mucinoso	Sarcoma mielóide
Ca ductal infiltrante SAI	Ca de céls acinosas
Tumor de céls acinosas	Ca epitelial-mioepitelial
Melanoma maligno	

Tabla XI. Listado de las distintas histologías.

### 4. Grado de diferenciación

La CIEO-3 incluye un sexto dígito en su clasificación que recoge el grado de diferenciación celular del tumor. Este ítem también se utiliza en las Leucemias y Linfomas para recoger el inmunofenotipo.

- 1 Grado I. Bien diferenciado
- 2 Grado II. Moderadamente diferenciado, Moderadamente bien diferenciado, Diferenciación Intermedia.
- 3 Grado III. Pobremente diferenciado, Poco diferenciado
- 4 Grado IV. Indiferenciado, Anaplásico
- 9 Grado X. Desconocido, No realizado, No aplicable

En el caso de las Leucemias y Linfomas, los valores serán:

- 5 Células T
- 6 Células B, Pre-B B- precursor
- 7 Células no T, no B. Null cell.
- 8 Células NK. Natural killer.
- 9 Tipo celular no determinado, No realizado, No aplicable

## **5. Extensión tumoral antes del tratamiento**

Describe el grado de extensión de la enfermedad en el momento del diagnóstico y/o el primer tratamiento. En la actualidad, el SICD se encuentra en periodo de transformación de sus categorías, para adaptar el estándar determinado por el SEER y el KCR (*Kentucky Cancer Registry*). Sin embargo, nuestras categorías son las vigentes en el momento de estudio:

- 1 “*In Situ*”. Tumor maligno no invasivo.
- 2 Localizado. El tumor está confinado en el órgano de origen.
- 4.0 Regional. SAI. El tumor se ha extendido regionalmente, pero no puede ser determinada o conocida con mayor precisión.
- 4.1 Regional por extensión directa. El tumor se ha extendido por invasión directa a los tejidos adyacentes u órganos inmediatos.
- 4.2 Regional a los ganglios linfáticos. El tumor se extiende a los ganglios regionales de la localización de origen.
- 4.3 Regional por extensión directa y a los ganglios linfáticos. El tumor se extiende utilizando simultáneamente los dos mecanismos anteriores.

6 Diseminado. Metástasis a distancia. El tumor ha crecido más allá de los tejidos adyacentes y ha desarrollado un tumor secundario, el tumor metastático. Las Leucemias se codifican en esta categoría.

9 Desconocido. No existe suficiente información para determinar la extensión tumoral. También puede ser utilizado en el caso de los primarios desconocidos, si aceptamos que en estos casos no se debe aplicar la estadificación.

Es necesario utilizar esta numeración y no una correlativa, para mantener la compatibilidad con lo propuesto por la OMS, la Union Internationale Contre le Cancer (UICC) y la International Cancer Patient Data Exchange System (ICPDES).

#### **6. Estadificación tumoral al inicio del tratamiento según el sistema TNM.**

Se codificará de acuerdo con la Clasificación de la American Joint Committee on Cancer (AJCC) en su 7ª edición. 2010. Ver tabla XII (58).

##### **Tumor primario (T): Define la extensión del tumor primario.**

TX. El tumor primario no es encontrado.

T0. No hay evidencia de tumor primario.

Tis. Carcinoma in situ.

T1, T2, T3 y T4. Extensión local del tumor primario o tamaño

##### **Ganglios linfáticos regionales (N): La ausencia o presencia y la extensión de las metástasis a los ganglios regionales.**

NX. Los ganglios regionales no constan o no se extirparon.

N0. Ganglios sin afectación

N1, N2 y N3: Aumento del número de ganglios afectados

##### **Metástasis a distancia (M):**

MX. La metástasis no es encontrada.

M0. No evidencia de metástasis.

M1 Metástasis a distancia.

Estadio I	T1	N0	M0
Estadio II	T2	N0	M0
Estadio III	T3	N0	M0
	T1-T3	N1	M0
Estadio IVA	T4a	N0	M0
	T4a	N1	M0
	T1-T4a	N2	M0
Estadio IVB	Cualquier T	N3	M0
	T4b	Cualquier N	M0
Estadio IVC	Cualquier T	Cualquier N	M1

Tabla XII. Estadificación del sistema TNM. 7ª edición. 2010. (58)

Esta clasificación TNM, 7ª edición (2010), encuentra su correspondencia con la anterior (punto 5) (58)reflejada en la Tabla XIII.

ESTADIO	T	N	M	ESTADIO LRD
Estadio I	T1	N0	M0	Localizado
Estadio II	T2	N0	M0	Localizado
Estadio III	T3	N0	M0	Localizado
	T1-T3	N1	M0	Regional
Estadio IVA	T4a	N0	M0	Localizado
	T4a	N1	M0	Regional
	T1-T4a	N2	M0	Regional
Estadio IVB	Cualquier T	N3	M0	Regional
	T4b	Cualquier N	M0	Regional
Estadio IVC	Cualquier T	Cualquier N	M1	Diseminado

Tabla XIII. Estadificación cáncer glándulas salivales mayores: correspondencia entre el sistema de estadificación TNM y el LRD, empleado en el estudio (58).

## 7. Tumores primarios múltiples

La presencia de más de un tumor maligno en el mismo individuo. Según los criterios propuestos por la IARC. (59)

1. El reconocimiento de la existencia de dos o más tumores primarios no depende del tiempo de presentación.
2. Cáncer primario es aquel que se origina en una localización o tejido primario, no siendo una extensión, recurrencia o metástasis.
3. Otro tumor primario o múltiple será aquel que presente:
  - a. Igual localización pero diferente histología
  - b. Igual histología pero diferente localización. Pueden ser sincrónicos o no sincrónicos.
  - c. Distinta histología y distinta localización.

Se codificará de acuerdo con los siguientes criterios:

- 1 No
- 2 Si, verdadero
- 3 Segundo tumor clínico
- 4 Dudoso
- 9 Sin especificar o desconocido

El TPM verdadero es aquél con un diagnóstico confirmado con biopsia, mientras que el clínico es aquel en el que falta dicha confirmación.

- **Datos del tratamiento**

1. **Tratamiento en otro centro**

Se codifica de la siguiente forma:

- 0 No aplicable, sin tratamiento
- 1 Cirugía
- 2 Radioterapia
- 3 Cirugía + Radioterapia
- 4 Quimioterapia
- 5 Cirugía + Quimioterapia
- 6 Radioterapia + Quimioterapia
- 7 Cirugía + Radioterapia + Quimioterapia
- 8 Otras terapias

9 Sin información

**2. Fecha del primer tratamiento en otro centro**

Corresponde a la fecha en la que se inicia el tratamiento anterior.

**3. Fecha del primer tratamiento en el centro que informa**

**4. Tratamiento en el centro que informa**

Son cinco variables secuenciales que informan sobre el tratamiento que ha llevado el paciente por su tumor primitivo durante los seis primeros meses después del diagnóstico. No se incluye el tratamiento por recidivas.

0 Sin tratamiento

1 Cirugía

2 Radioterapia

3 Trasplante de Médula Ósea (TMO)

4 Quimioterapia

5 Hormonoterapia

6 Inmunoterapia

7 Tratamiento paliativo o asintomático

8 Otras terapias

9 Desconocido o sin información

**5. Evolución**

Cada aniversario se codifica como variable revisión 1, revisión 2 y así sucesivamente, recogándose en cada una de ellas información sobre el estado vital del paciente.

0 No aplicable

1 Vivo, libre de enfermedad

2 Vivo, con tumor.

3 Vivo, sin otra especificación

4 Fallecido

8 Sin información

9 Desconocido o perdido definitivamente



- **Datos del fallecimiento y supervivencia**

- 1. Fecha de muerte**

- 2. Causa de muerte respecto al tumor.**

Registra la causa que ha llevado al paciente a la muerte para poder diferenciar cuando se debe al propio tumor o a otras causas.

Es imprescindible al realizar los cálculos de mortalidad y supervivencia, ya que nos permite seleccionar los casos en los que la muerte se debe exclusivamente al cáncer.

La codificación de la variable es la siguiente:

- 0 No aplicable. Paciente vivo.
- 1 Progresión tumoral
- 2 Complicaciones clínicas
- 3 Toxicidad post-tratamiento
- 4 No relacionada con el tumor
- 9 Desconocida

- 3. Autopsia**

Valora la realización o no de autopsia a los casos. Esta variable es un indicador de la calidad de los datos del registro, pues permite estudiar la concordancia entre los datos clínicos y los hallazgos de los mismos.

Se codifica de la siguiente forma:

- 0 No aplicable. Paciente vivo.
- 1 No realizada
- 2 Si realizada
- 9 Desconocida

- 4. Codificación internacional de la causa de muerte. CIE-9**

La causa de muerte se codifica según la Clasificación Internacional de Enfermedades, de la OMS en su décima revisión (CIE-9). En ella los tumores de glándulas salivales corresponden con los códigos C07 y C08.

## **5. Fecha del último contacto**

Es la fecha en la que se ha tenido la última noticia del paciente, bien por visita al hospital, contacto telefónico, intermediarios o por el fallecimiento, en cuyo caso coincide con la fecha de la muerte.

Esta variable es imprescindible para llevar a cabo el análisis de supervivencia.

## **6. Status**

Informa sobre el estado del paciente al último contacto que se establece con él:

- 1 Vivo
- 2 Fallecido
- 3 Sin información

## **11.2 VARIABLES MODIFICADAS/TRANSFORMADAS. CÁLCULO DE NUEVAS VARIABLES**

En función de la literatura revisada o de las necesidades del análisis estadístico se han creado y añadido nuevas variables.

### **1. Edad**

Dentro de la variable edad, se han realizado diferentes agrupaciones para facilitar la posterior discusión del estudio. De esta forma obtenemos la variable “edad en quinquenios” y “edad media”.

#### **“Edad en el momento del diagnóstico”**

Viene determinada por la fecha de nacimiento del paciente y la fecha del primer diagnóstico.

#### **“Edad en quinquenios”**

La población estudiada se ha dividido en 17 grupos de edad, para facilitar su estudio estadístico y realizar estudios comparativos con otros registros.

#### **“Edad media”**

A partir de la edad media de la población estudiada, 60 años, se establece un punto de corte en dicha edad, obteniéndose la variable “Edad media” con las categorías “menor de 60” y “Igual o mayor a 60”.

Variable determinada por la observación del análisis estadístico de los datos, Se va a establecer una división a los 60 años, obteniendo dos grupos diferentes, uno para menores de 60 años y otro para igual o mayor a 60 años.

## **2. Histopatología**

La variable histológica que proporciona el SIDC, se agrupó en seis variables, considerando características histológicas comunes:

- 1 Carcinoma de células acinares
- 2 Carcinoma mucoepidermoide
- 3 Carcinoma adenoideo quístico
- 4 Carcinoma ex-adenoma pleomórfico
- 5 Otros carcinomas
- 6 Tumores no epiteliales

## **3. Número de diagnósticos por trienios**

El tiempo total de estudio se dividió en siete periodos, para valorar la evolución del número de diagnósticos:

1990-1992; 1993-1995; 1996-1998; 1999-2001; 2002-2004; 2005-2007 y 2008-2011.

El último periodo realmente corresponde a un cuatrienio, ya que los casos del año 2011 se agruparán con el trienio anterior para poder realizar los tratamientos estadísticos oportunos.

## **4. Extensión agrupada**

Siguiendo el último consenso (60) hemos unificado los casos *“in situ”*, incluyéndolos junto con los localizados. Posteriormente, los casos regionales se agruparon en un único grupo dado que por las características de estos tumores son poco frecuentes e introducían dispersión en el análisis.

Corresponde con una agrupación de las variables en:

1. Localizada
2. Regional
3. Diseminada
4. Desconocida

## **5. Referentes al tratamiento**

### **“Número de tratamientos”**

Sintetiza el número de tratamientos diferentes recibido por el paciente.

- 0 Sin tratamiento
- 1 Un tratamiento

2 Dos tratamientos

3 Tres tratamientos

**6. Demora en el tratamiento**

Es la diferencia, en días, entre la fecha del diagnóstico y la del inicio del tratamiento.

**7. Tumor primario múltiple agrupado**

Establece únicamente una división entre la existencia de un segundo tumor o no. Posteriormente se agrupará en si/no.

**8. Supervivencia**

Es el tiempo en meses, desde la fecha del diagnóstico, hasta la fecha del último contacto con el paciente.

## **12. Tratamiento estadístico**

El análisis de los datos se llevó a cabo con el software estadístico del programa SPSS para Windows versión 15 (*Statistical Package for the Social Sciences, SPSS, Inc. Chicago, Illinois, USA*).

- **ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA**

Se realiza un estudio descriptivo de las diferentes variables sobre nuestra población de 298 casos, con frecuencias absolutas y relativas en tanto por ciento para las variables cualitativas y medias con desviación estándar para las cuantitativas.

- **ESTADÍSTICA ANALÍTICA**

Las relaciones entre las variables cualitativas se llevaron a cabo mediante el análisis de la Chi cuadrado de Pearson o mediante el Test exacto de Fisher si ambas eran dicotómicas.

En casos indicados, se incluyó un análisis de la evolución del número de casos por trienios o edad en quinquenios, en los cuales se realizó mediante la inclusión de una línea de tendencia y su correspondiente R cuadrado. La significación estadística se consideró a nivel de  $p < 0,05$ .

- **ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA**

La supervivencia se analizó mediante el método de Kaplan y Meier o el método actuarial. Este último nos indica el porcentaje de individuos vivos en un determinado periodo de tiempo, normalmente uno, cinco o diez años. Sin embargo, el método de K-M, utiliza el concepto de probabilidad condicionada, calculando la probabilidad de que, habiendo llegado vivo al final del intervalo “k”, sobreviva también al “k+1”. El producto de estas probabilidades condicionadas sucesivas de cada intervalo, irá proporcionando las tasas acumuladas de supervivencia, desde el comienzo del estudio hasta el final de cada uno de ellos.

Se consideran “casos censurados”, aquellos en los que no se ha producido la muerte y/o en los que no se ha completado el seguimiento a tiempo completo.

La supervivencia es analizada en función de las distintas variables expuestas.

Los resultados se expresaron en porcentajes de supervivencia acumulada al 1º año, 5º año y 10º año, desde la fecha del diagnóstico.

Se obtuvieron las tablas de supervivencia, el tiempo medio de supervivencia en meses, así como las curvas de supervivencia, (función de supervivencia acumulada).

La influencia de las diferentes variables en la supervivencia se analizó mediante el método de Log Rank. Los niveles de significación utilizados fueron del 0,05 y del 0,001.

**Supervivencia a tiempo completo o supervivencia específica:**

Es la tasa de supervivencia acumulada definida como el tiempo de vida entre el diagnóstico y la muerte del paciente, exclusivamente, por causa de la progresión tumoral.

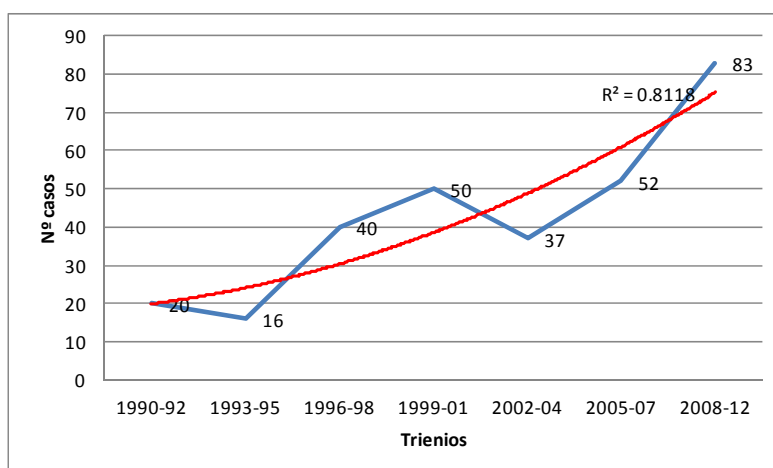
## Capítulo IV.RESULTADOS

### I. Epidemiología descriptiva de la población

#### 1. Características de la población de estudio

La población estudiada estuvo compuesta por 298 pacientes diagnosticados de tumor maligno de glándulas salivales mayores recogido del sistema de intercambio de datos de cáncer de la Comunidad Autónoma de Madrid (SIDC), entre 1990 y 2011.

El número de pacientes diagnosticados de dichos tumores malignos por trienios, fue ligeramente ascendente tal y como muestra la gráfica 13. Se observó un gran incremento en el trienio 1996-1998 con respecto al trienio anterior. El periodo en el cual se observa un mayor número de casos es el 2008-2011, que realmente corresponde a un cuatrienio ya que los 9 casos registrados del 2011 se incluyeron dentro de este periodo.

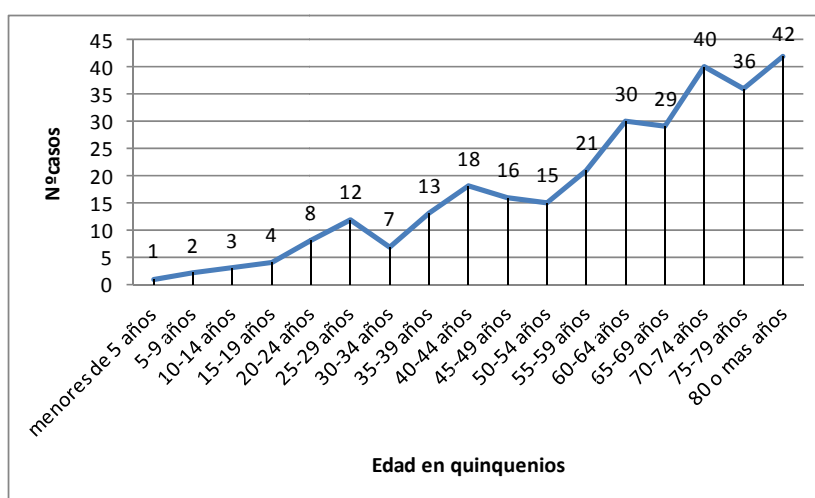


Gráfica 13. Distribución de número de casos a lo largo del estudio y línea de tendencia.

El coeficiente de determinación,  $R^2$ , fue de 0.81 utilizando una línea de tendencia polinómica de orden 2.

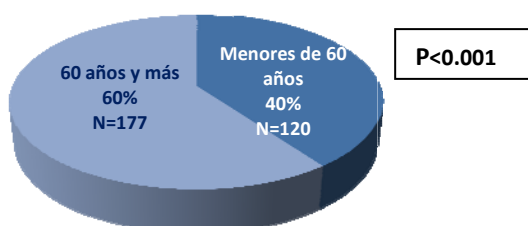
## 1.1 Edad

Los pacientes en el momento del diagnóstico tenían edades comprendidas entre los 4 años (4,08 años) y los 94 años (94,24 años), siendo el rango de 90,16 años y la edad media 60,46 años (con una desviación estándar de 19,48). El mayor número de diagnósticos se llevó a cabo a partir de los 80 años, siendo el grupo de mayores de 80 años aquel con mayor número de casos (14,1% del total). Sin embargo, hay que tener en cuenta que éste es un intervalo abierto (80 o más años). Ver gráfica 14.



Gráfica 14. Frecuencia de diagnósticos por grupos de edad en quinquenios.

Teniendo en cuenta la edad media, obtenemos 120 pacientes menores de 60 años (40%) y 177 pacientes mayores o igual a dicha edad (60%). Ver Gráfica 15.



Gráfica 15. Distribución de pacientes mayores y menores de 60 años. (% y N de casos)

## 1.2 Género

Dentro de los tumores malignos de glándulas salivales registrados en nuestra población, es más frecuente su aparición entre los varones, 159 casos (53,4%) frente los 139 casos encontrados en mujeres correspondientes al 46,6% restante (Ver gráfica 16). La razón de sexo fue de 1.14:1 a favor de los varones.

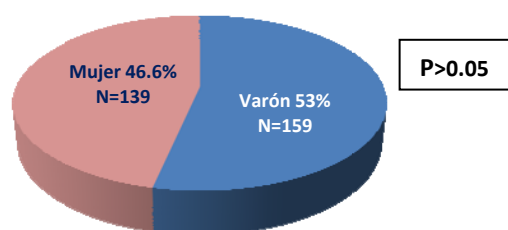


Gráfico 16. Distribución de pacientes por sexos. (% y N de casos)

Durante los trienios estudiados la razón de sexo a favor de los varones aumentó sobre todo en los dos últimos trienios de estudio (2005-2007 y 2008-2012) (gráfica 17 ), aunque las diferencias entre los trienios no fueron estadísticamente significativas ( $p > 0.05$ ).

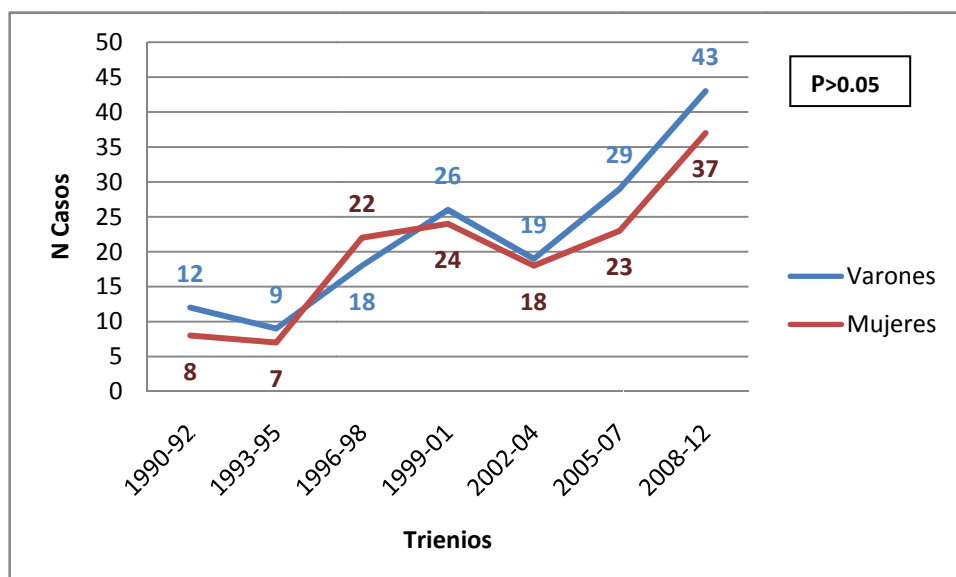
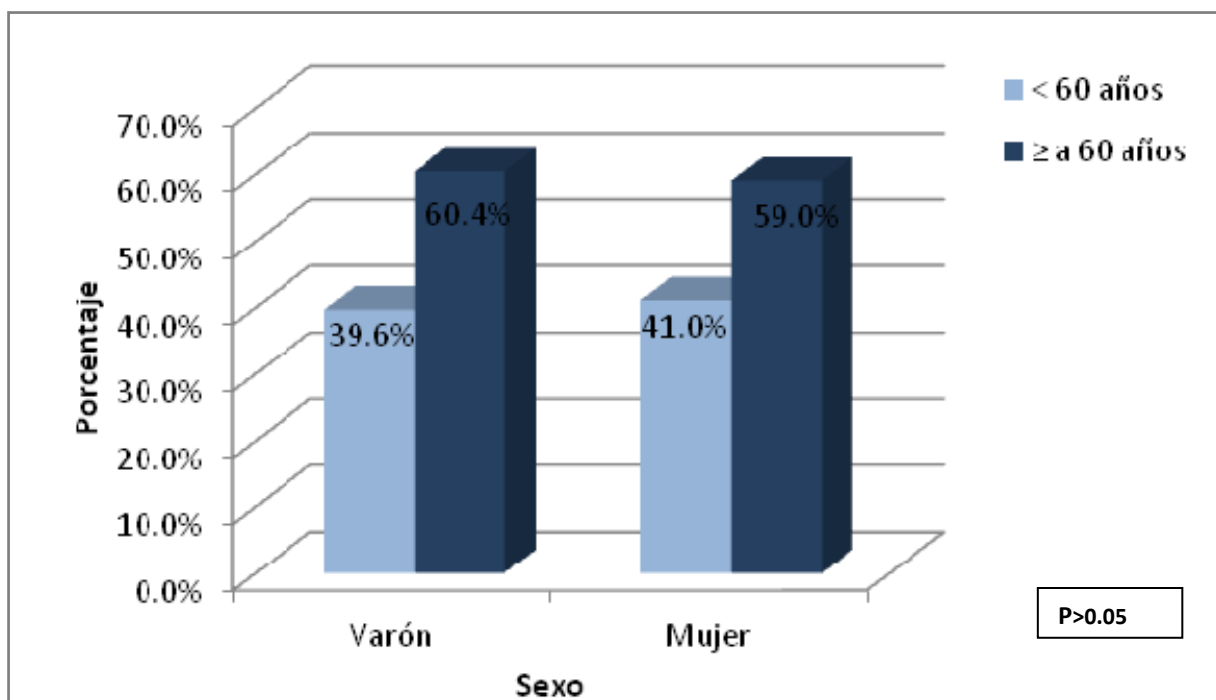


Gráfico 17. Distribución de número de casos por sexos a lo largo del estudio.



### 1.3 Edad media y género

Prácticamente el 60% de los TMGSM que asientan tanto en varones como en mujeres, son en individuos de 60 y más años. (Ver gráfica 18 y tabla XIV).



Gráfica 18. Proporción de mayores y menores de 60 años por cada sexo.

Así mismo, la razón de sexo en ambos grupos fue similar ( $p>0.05$ ).

Edad media (N y %)	Varón	Mujer	Ratio
<b>Menores de 60 años</b>	63(52.50%)	57(47.50%)	<b>1.1:1</b>
<b>60 años y más</b>	96(53.90%)	82(46.10%)	<b>1.2:1</b>

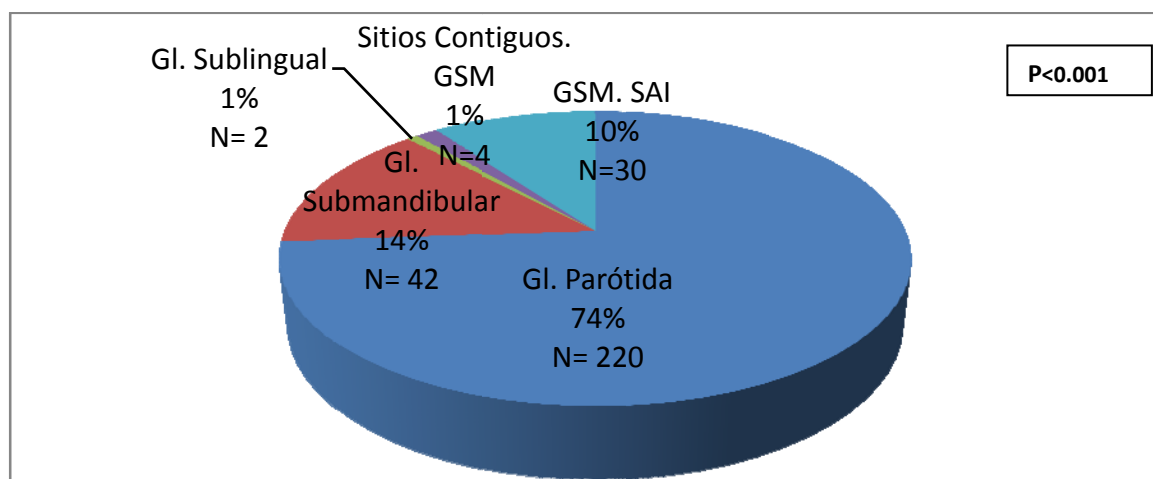
Tabla XIV. Distribución y razón de sexo en mayores y menores de 60 años (N y porcentajes)

## 2. Datos del tumor

### 2.1 Localización tumoral

La localización más frecuente observada fue a nivel de la glándula parótida con el 73.8% de la población.

El segundo lugar más afectado fue la glándula submandibular (14.1%), seguida del grupo de glándulas salivales mayores SAI (10.1%), tumores en sitios contiguos (1.3%) y finalmente la glándula sublingual con el 0.7%, datos mostrados por la gráfica 19.

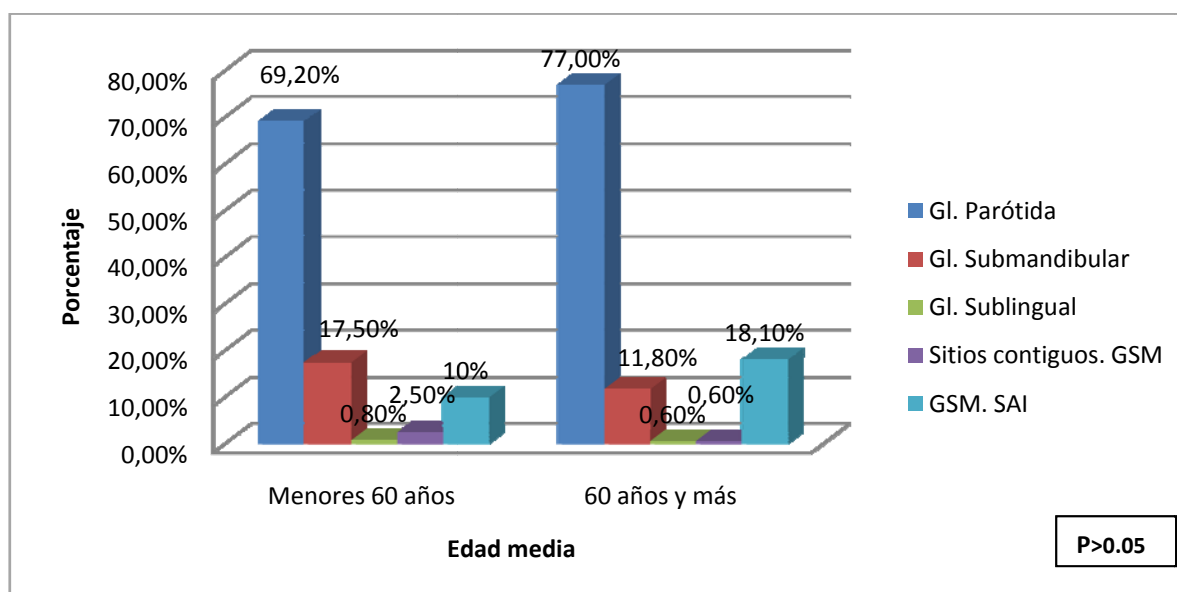


Gráfica 19. Distribución de porcentajes y frecuencias en cada localización.

### 2.1.1 Localización tumoral y edad media

- Distribución de la localización en mayores y menores de 60 años.**

La localización más frecuente para ambos grupos etarios fue la parótida, seguida de la glándula submandibular y los “sitios contiguos a GSM”. Esta distribución fue similar en ambos grupos de edad ( $p>0.05$ ). (Ver gráfica 20).



Gráfica 20. Distribución de la localización en menores y mayores de 60 años. (%)

- **Distribución de los grupos etarios en cada localización tumoral**

Por otra parte, al analizar la ratio en mayores y menores de 60 años en cada localización de forma independiente, en la tabla XV observamos que, del total de tumores en la parótida, un 62.3% se registró en mayores de 60 años. Sin embargo, esta distribución fue equitativa en el resto de localizaciones a excepción del grupo del grupo de “sitios contiguos” en los que se observó una mayor frecuencia de aparición en menores de 60 años, aunque esta asociación no fue estadísticamente significativa ( $p > 0.05$ ).

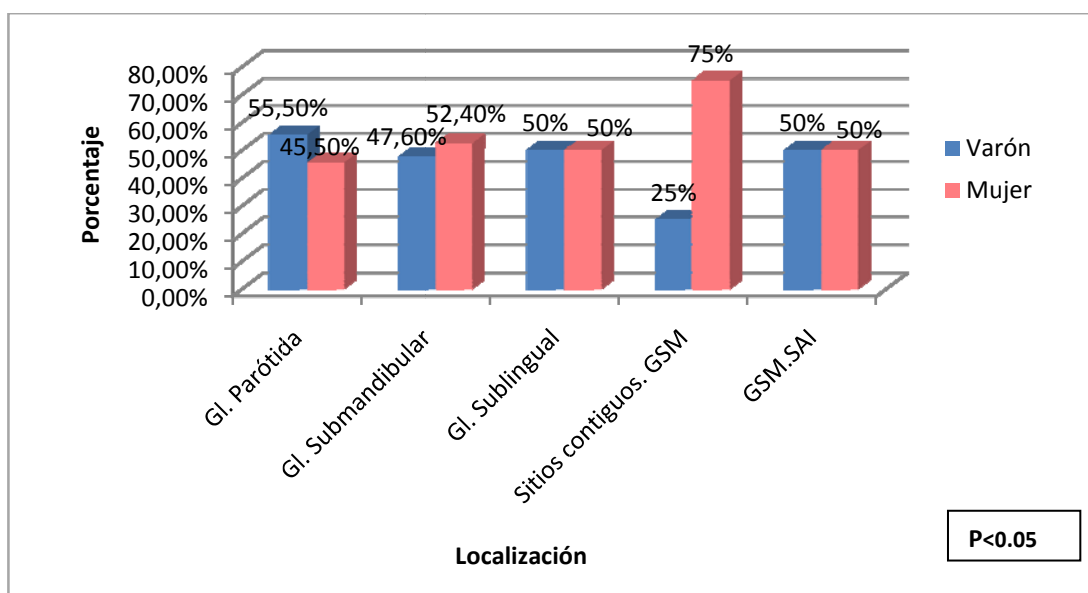
P>0.05

Localización /edad media	< 60 años	> 60 años	Total
<b>Glándula parótida</b>	83 (37, 7 %)	137 (62,3%)	<b>220 (100%)</b>
<b>Glándula submandibular</b>	21 (50%)	21 (50%)	<b>42 (100%)</b>
<b>Glándula sublingual</b>	1 (50%)	1 (50%)	<b>2 (100%)</b>
<b>Sitios contiguos. GSM</b>	3 (75%)	1 (25%)	<b>4 (100%)</b>
<b>GSM. SAI</b>	12 (40%)	18 (60%)	<b>30 (100%)</b>

Tabla XV. Distribución de mayores y menores de 60 años en cada localización tumoral.

### **2.1.2 Localización y sexo**

La razón de sexo fue similar en cada localización. Cabe destacar que en los tumores en glándula parótida fueron ligeramente más frecuentes en varones, con un 55,5%. Mientras que los tumores de glándula submandibular (52.4%) y “sitios contiguos a glándulas” (75%) lo fueron en mujeres. (Ver gráfica 21).



Gráfica 21. Distribución de sexos en cada localización.

La razón de sexo fue equitativa en las localizaciones glándula sublingual y glándulas salivales mayores SAI, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ( $p<0.05$ ).

## 2.2 Histología

Teniendo en cuenta la clasificación de la CIEO-3, tal y como podemos observar en la tabla inferior (Tabla XVI), los carcinomas de células escamosas SAI y el carcinoma mucoepidermoide (CME) representaron el grupo más numeroso, siendo el 18.5% de la población con 55 casos el primero y el 14.4% de la población (43 casos) el segundo.

El siguiente tipo histopatológico, lo constituyó el CAQ (37 casos, 12.4%, Tabla...), seguido del adenocarcinoma (27 casos, 9.1%, Tabla...) y carcinoma de células acinosas con 22 casos, representando el 7.4%.

Cabe destacar en nuestra población la presencia de casos aislados de distintos tipos de linfomas (linfomas Hodgkin, no Hodgkin, linfoma folicular GI o GII, B grandes difuso, Hodgkin de celularidad mixta, B grandes difuso, maligno cementoblástico- cementocítico, B de zona marginal, histiocitosis maligna, sarcoma mieloide..)

También encontramos tumores de origen conectivo como es el caso del melanoma maligno (0.3%), del tumor rabdoide maligno, del rabdomiosarcoma o del rabdomiosarcoma embrionario, constituyendo el 0.3% del total registrado.

Histopatología del tumor	Frecuencia	Porcentaje (%)
Neoplasia maligna	2	0.7
Carcinoma SAI	19	6.4
Ca de células grandes SAI	1	0.3
Ca indiferenciado SAI	4	1.3
Ca anaplásico SAI	1	0.3
Ca. Pleomórfico	1	0.3
Ca céls pequeñas SAI	4	1.3
Ca céls escamosas SAI	55	18.5
Ca céls escamosas querat SAI	3	1.0
Carcinoma linfoepitelial	1	0.3
Ca. céls basales SAI	1	0.3
Adenocarcinoma SAI	27	9.1
Adenocarcinoma basocelular	1	0.3
CAQ	37	12.4
AdCA en poliposis adenomatos de colon	1	0.3
Ca neuroendocrino SAI	1	0.3
Ad Ca de céls claras SAI	4	1.3
AdCa folicular SAI	1	0.3
CME	43	14.4
AdCa Mucinoso	2	0.7
Ca ductal infiltrante SAI	1	0.3
Tumor de céls acinosas	1	0.3
Ca de céls acinosas	22	7.4
Ca epitelial-mioepitelial	6	2.0
Melanoma maligno	1	0.3
Sarcoma SAI	1	0.3
Rabdomiosarcoma SAI	1	0.3
Rabdomiosarcoma embrionario SAI	1	0.3
Tumor mixto malign SAI	10	3.4
Ca. adenoma pleomórfico	4	1.3
Tumor rabdoide maligno	1	0.3
Carcinosarcoma SAI	1	0.3
Mioepitelioma maligno	3	1.0
Linfoma maligno SAI	7	2.3
Linfoma no-H SAI	8	2.7

Tabla XVI. Distribución de casos según tipo histopatológico CIE-03. (Número de casos(N) y porcentaje).

- **Histología agrupada**

Agrupando todos los casos atendiendo a las características histopatológicas comunes (Tabla XVII) el grupo de los carcinomas mucoepidermoides fue el más frecuente con 101 casos (32,27%), el segundo en frecuencia fue el grupo de otros carcinomas con 49 casos (18,08%), este grupo corresponde con el de mayor heterogeneidad dentro de los tumores epiteliales. En tercer lugar, nos encontramos con el grupo de los tumores de origen no epitelial (41 casos), con un número de casos ligeramente inferior se encontró el carcinoma adenoideo quístico (37 casos). En quinto lugar estuvo el grupo carcinoma de células acinares (24 casos) y finalmente el tumor menos frecuente con 19 casos fue el carcinomas ex-adenoma pleomórficos.

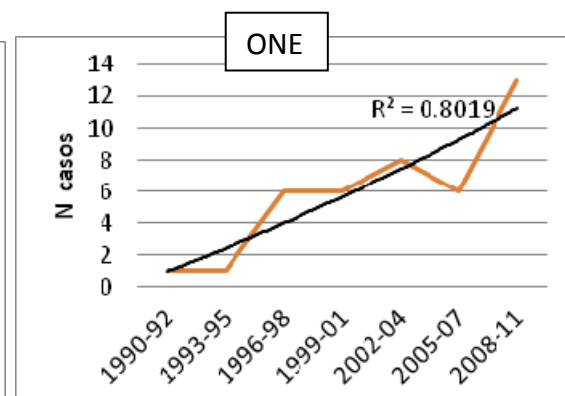
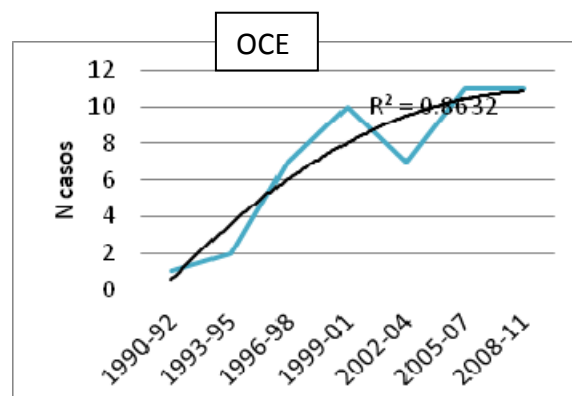
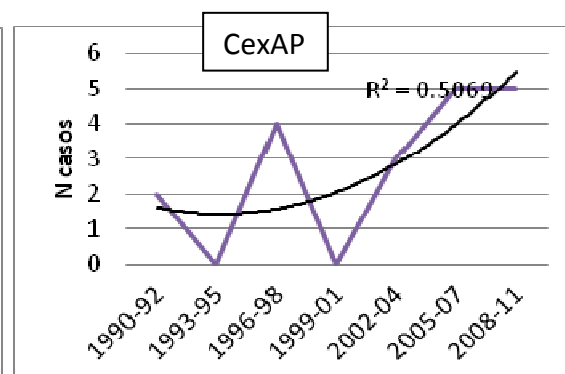
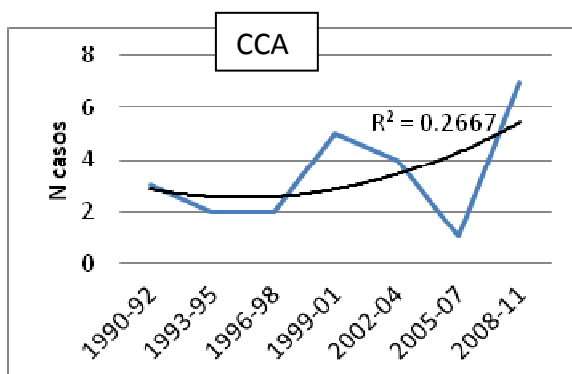
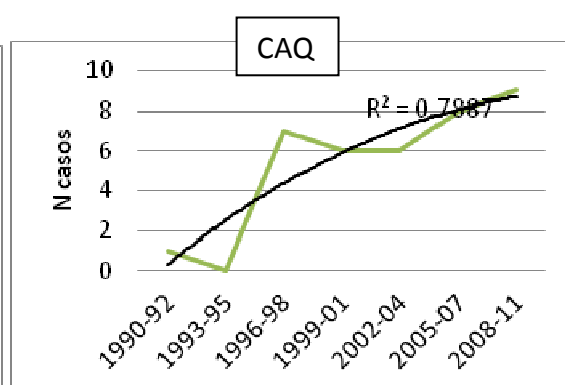
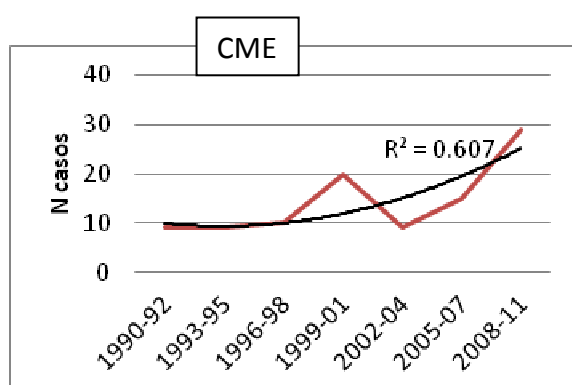
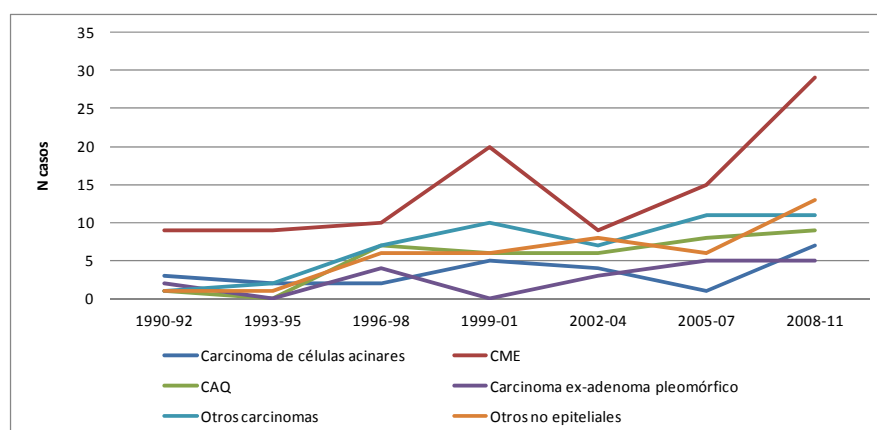
P<0.001

Histopatología del tumor	Frecuencia	Porcentaje (%)
CCA	24	8.86
CME	101	37.27
CAQ	37	13.65
C. ex AP	19	7.01
O. C .E	49	18.08
O.N. E	41	15.13
Total	271	100%

Tabla XVII. Distribución de casos por histopatologías agrupadas. (Número de casos(N) y porcentaje).

- **Evolución por trienios del número de diagnósticos según su histopatología.**

La distribución de los tumores a lo largo de los trienios del estudio muestra una tendencia ascendente en todos los grupos tumorales , con picos complementarios entre los grupos tumorales CME ( $R^2=0.607$ ) y CexAP ( $R^2=0.5069$ ). El CCA, presenta un comportamiento similar al CME, sin embargo  $R^2=0.2667$ . El resto de los tumores presentará una tendencia ascendente e irregular. (Gráficas 22).



Gráficas 22 . Gráfica conjunta(\*) y desglose(\*\*).Evolución del número de diagnósticos a lo largo del estudio por grupos histológicos y  $R^2$ .

### 2.2.1 Histopatología y Edad media

- Distribución de grupos histopatológicos en cada grupo de edad**

El carcinoma mucoepidermoide se mostró como el más frecuente en ambos grupos de edad y de forma significativa entre los de 60 o más años, 45.6% frente al 25.2% en menores de 60 ( $p<0.001$ ). En este grupo, el siguiente en frecuencia fue el de otros carcinomas, quedando el CAQ relegado a una cuarta posición. El resto de tumores presentaron una distribución similar.

Por otro lado, para los menores de 60 años, tras el CME el siguiente tumor en frecuencia fue el carcinoma adenoideo quístico con un 20.7% de los casos. (Ver tabla XVIII).

**P<0.001**

Edad/ histopatología	CCA	CME	CAQ	Carcinoma adenoma pleomórfico	ex- Otros carcinomas	Otros epiteliales	no	Total
Menores de 60 años	15 (13,5 %)	28 (25,2%)	23 (20,7%)	7 (6,3%)	17 (15,3%)	21 (18,9%)		<b>111 (100%)</b>
60 años y más	9 (5,6%)	73 (45,6%)	14 (8,8%)	12 (7,5%)	32 (20%)	20 (12,5%)		<b>160 (100%)</b>

Tabla XVIII. Distribución de grupos histológicos en cada grupo de edad.

- Distribución de los grupos de edades en cada tipo histopatológico**

Estas diferencias se marcan más claramente al analizar la proporción de menores y mayores de 60 años dentro de cada tipo histopatológico, de tal forma que el 72.3% de los CME, se registran en mayores de 60 años, al igual que el 63.2% de los adenomas pleomórficos y el 65.3% de los O.C.E.

Por el contrario, el 62.5% de los CCA y el 62.2% de los CAQ fueron diagnosticados en menores de 60 años. ( $p<0.001$ ). La proporción de mayores y menores en el grupo “Otros no epiteliales” fue equitativa (21 vs 20). (Ver tabla XIX).

**P<0.001**

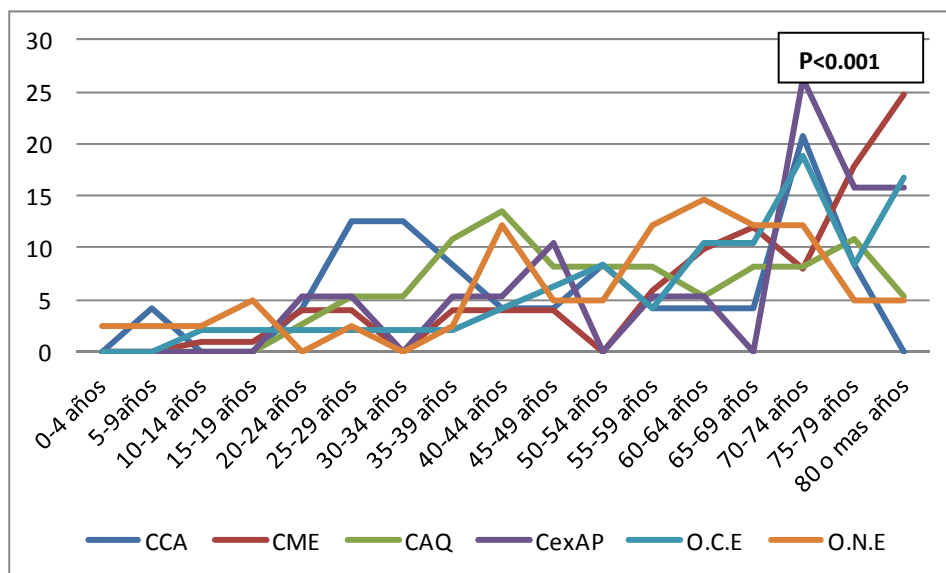
Histopatología /edad media	< 60 años	> 60 años	TOTAL
Carcinoma células acinares	15 (62,5%)	9 (37,5%)	<b>24 (100%)</b>
CME	28 (27,7%)	73 (72,3%)	<b>101 (100%)</b>
CAQ	23 (62,2%)	14 (37,8%)	<b>37 (100%)</b>
Carcinoma exadenoma pleomórfico	7 (36,8%)	12 (63,2%)	<b>19 (100%)</b>
Otros carcinomas	17 (34,7%)	32 (65,3%)	<b>49 (100%)</b>
Otros no epiteliales	21 (51,2%)	20 (48,8%)	<b>41 (100%)</b>

Tabla XIX. Distribución de los grupos de edades según los distintos tipos histopatológicos.



- **Edad en quinquenios e histopatología**

Las diferencias se manifiestan más claramente al realizar el análisis en quinquenios de edad ( $p < 0.001$ ) (Datos mostrados por la gráfica 23, 24 y 25).



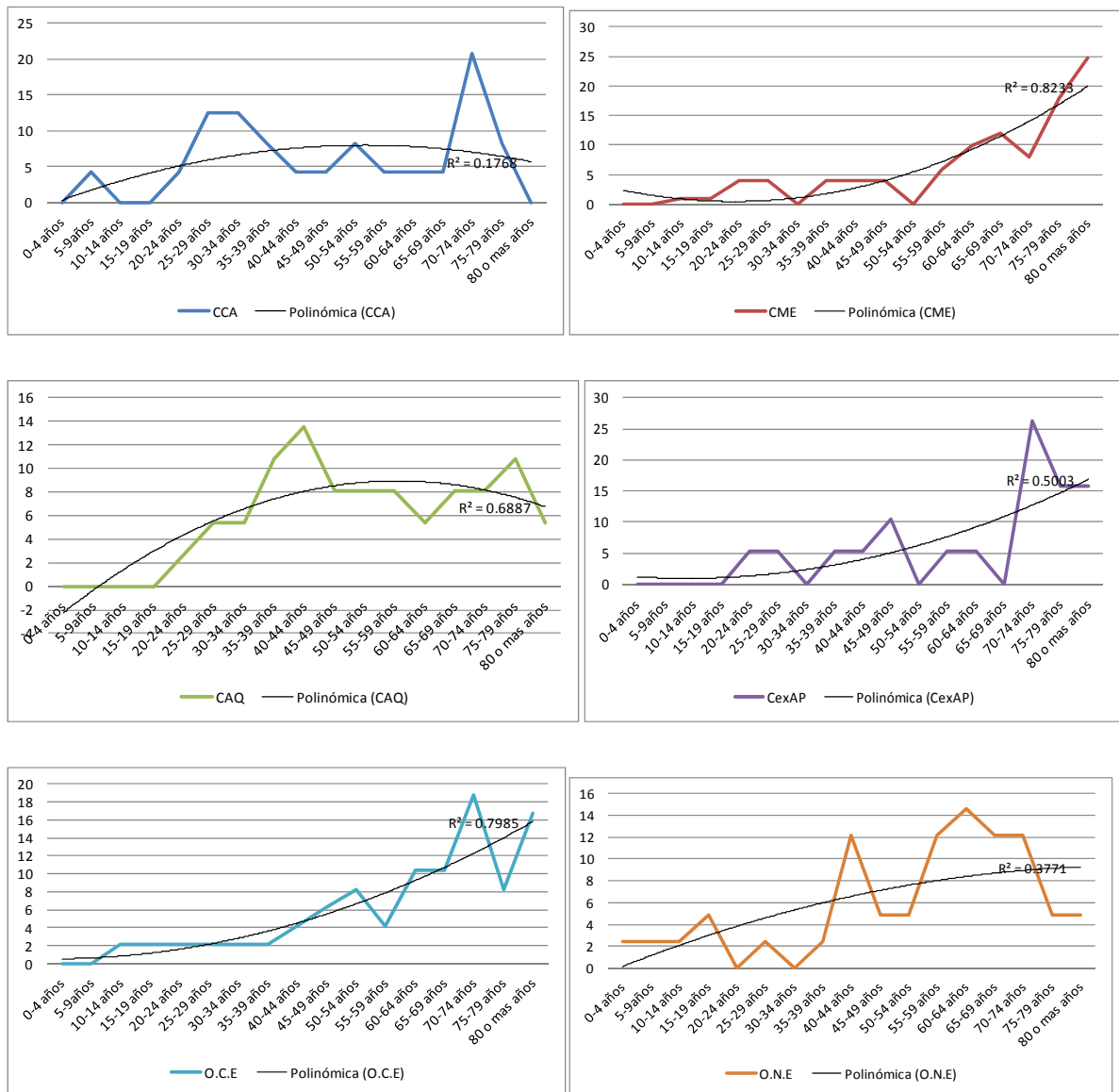
Gráfica 23 .Distribución de los grupos de edades en quinquenios en cada tipo histopatológico.

Las líneas de tendencia para cada tipo histopatológico por edades en quinquenios, muestran una evolución ascendente lo largo de la vida en todos los grupos.

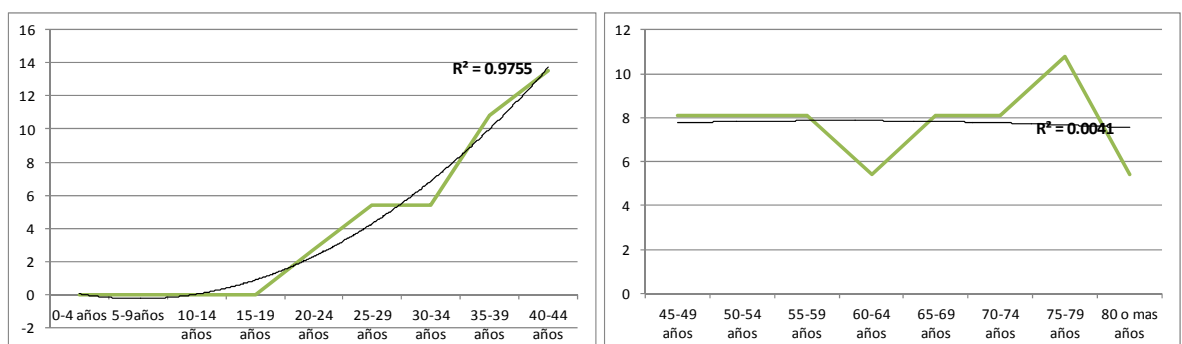
Los grupos CCA Y CAQ presentan un mayor número de casos en edades menores a 50 años, sobre todo el último, obteniendo una línea de tendencia ascendente con  $R^2=0.9755$  hasta los 44 años. (Gráfica 25) A partir de dicha edad el comportamiento es completamente irregular.

Por el contrario, el CME y el grupo de otros carcinomas epiteliales presentaron un incremento constante a lo largo de la vida, aumentando el número de casos con la edad, presentando un punto de inflexión a partir del cual aumenta sobre los 50-65 años. De igual modo el CexAP presentó igual comportamiento que estos últimos aunque no tan marcado.

Finalmente, el grupo O.N.E que presenta un comportamiento más irregular con distintos picos de mayor número de casos. ( $R^2 = 0.3771$ ).



Gráfica 24. Distribución de los grupos de edades en quinquenios y línea de tendencia, con coeficiente de regresión, en cada grupo histopatológico.

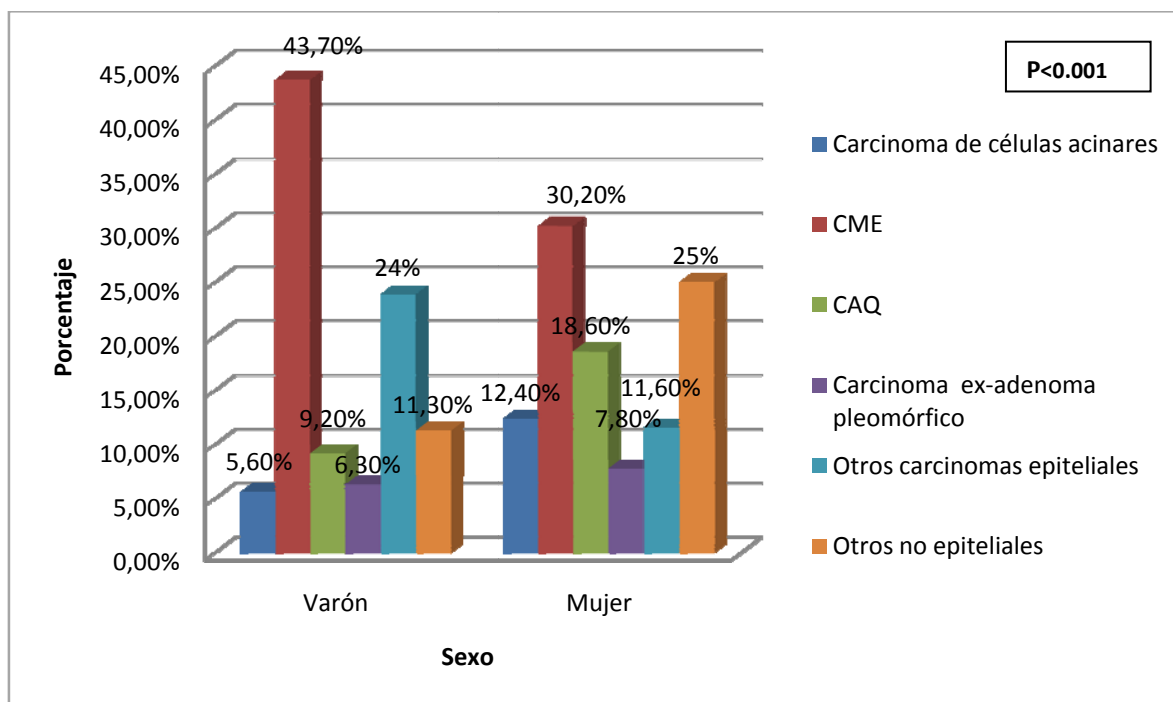


Gráfica 25. Distribución de los grupos de edades en quinquenios y línea de tendencia, con coeficiente de regresión, para el CAQ.

### 2.2.2 Histopatología y Sexo

- Distribución de los tipos histopatológicos en cada sexo**

En ambos sexos, el tumor más frecuente tal y como observamos en el gráfico inferior (Gráfico 26) fue el CME. Para los varones supuso el 43.7 % de todos los TMGSM y en mujeres el 30.2% de todos los TMGSM siendo esta asociación estadísticamente significativas ( $p < 0.001$ ).



Gráfica 26. Distribución de histologías en cada sexo.

- Distribución de sexos en cada tipo histopatológico**

Por otro lado, cuando analizamos la razón de sexos en cada tumor de forma independiente podemos observar como el CME y los otros Carcinomas epiteliales fueron más favorables en varones con un 61.4% y 69.4% respectivamente. La razón de sexo fue equitativa en el carcinoma ex-adenoma pleomórfico y favorable a la mujer en el resto. ( $p < 0.001$ ) (Ver tabla XX).

P<0.001				
Histología/sexo	Varón	Mujer	Razón	TOTAL
Carcinoma de células acinares	8 (33.3%)	16(66.7%)	1:2	24(100%)
Carcinoma mucoepidermoide	62(61.4%)	39(38.6%)	1:0.63	101(100%)
Carcinoma adenoideo quístico	13(35.1%)	24(64.9%)	1:1.85	37(100%)
Carcinoma ex adenoma pleomórfico	9(47.4%)	10(52.6%)	1:1.11	19(100%)
Otros carcinomas epiteliales	34(69.4%)	15(30.6%)	1:0.44	49(100%)
Otros no epiteliales	16(39%)	25(61%)	1:1.56	41(100%)

Tabla XX. Distribución de sexos en cada tipo histopatológico.

### 2.2.3 Histopatología y localización

El tumor más frecuente en parótida fue el CME con un 40.8%, mientras que en la glándula submandibular el tumor más frecuente fue el carcinoma adenoideo-quístico (CAQ) con un 31.6% de todos los tumores de esta glándula, existiendo diferencias estadísticamente significativas (p<0.001).

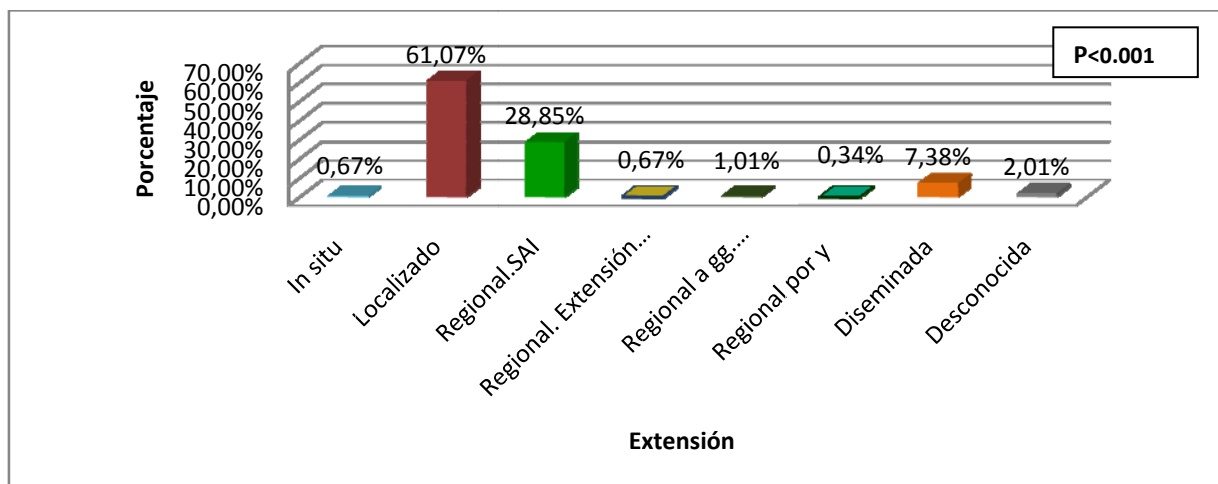
En el grupo de “Sitios contiguos a glándulas salivales” el 50% de los tumores en dicha localización fueron CAQ. (Ver tabla XXI).

P<0.001							
Localización/Histopatología	CCA	CME	CAQ	CexAP	O.C.E	O.N.E	Total
Gl. Parótida	21(10.4%)	82(40.8%)	16(8%)	13(6.5%)	40(19.9%)	29(14.4%)	24(100%)
Gl. Submandibular	2(5.3%)	10(26.3%)	12(31.6%)	0(0%)	5(13.2%)	9(23.7%)	101(100%)
Gl. Sublingual	0(0%)	0(0%)	1(50%)	1(50%)	0(0%)	0(0%)	37(100%)
Sitios contiguos .GSM	0(0%)	1(25%)	2(50%)	0(0%)	0(0%)	1(25%)	19(100%)
GSM. SAI	1(3.8%)	8(30.8%)	6(23.1%)	5(19.2%)	4(15.2%)	2(7.7%)	49(100%)

Tabla XXI. Distribución del tipo histopatológico según la localización.

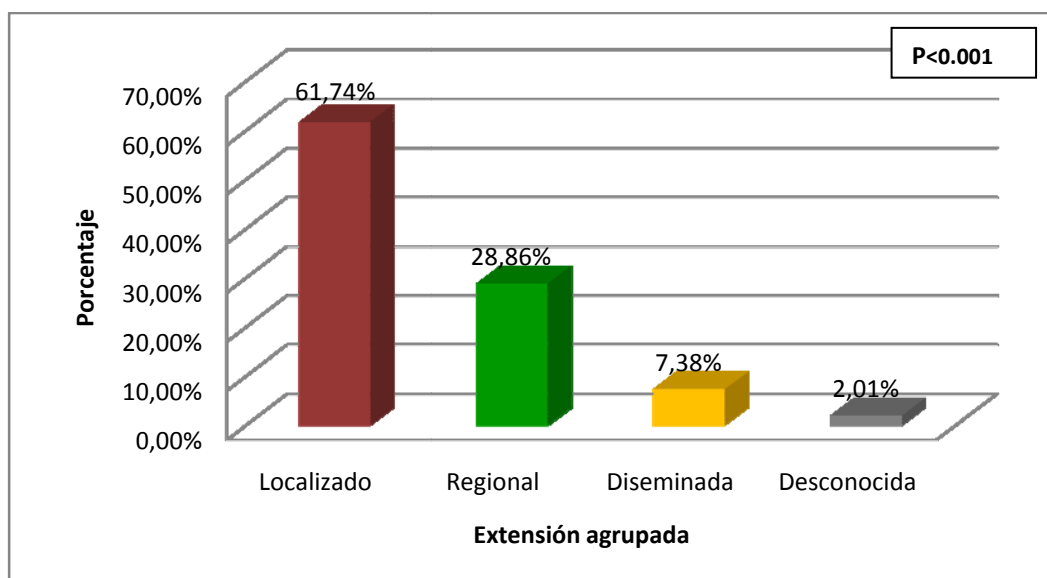
## 2.3 Extensión

La distribución de frecuencias de la variable extensión original del registro fue: (Ver gráfica 27).



Gráfica 27. Distribución de porcentajes del estadio detallado al diagnóstico.

Tras la agrupación de la variable extensión en cuatro grupos diferentes obtenemos según podemos observar en la gráfica 28, el 61,8% de la población (184 casos) presentó un tumor localizado en el momento del diagnóstico, 86 casos presentaron extensión regional siendo el 28,74% de la población. La lesión tumoral ya se encontró diseminada en 22 casos (7.38%).



Gráfica 28. Distribución de porcentajes del estadio detallado y agrupado al diagnóstico.

### 2.3.1 Extensión y edad media

La edad media no afectó a la distribución de la extensión. ( $p > 0.05$ ). La extensión más frecuente para ambos grupos etarios fue la forma localizada, seguida de la forma regional y diseminada. (Ver tabla XXII).

	Localizada	Regional	Diseminada	Desconocida	Total
< 60 años	80 (66,7%)	28 (23,3%)	9 (7,5%)	3 (2,5%)	120 (100%)
> 60 años	104 (58,4%)	58 (32,6%)	13 (7,3%)	3 (1,7%)	178 (100%)

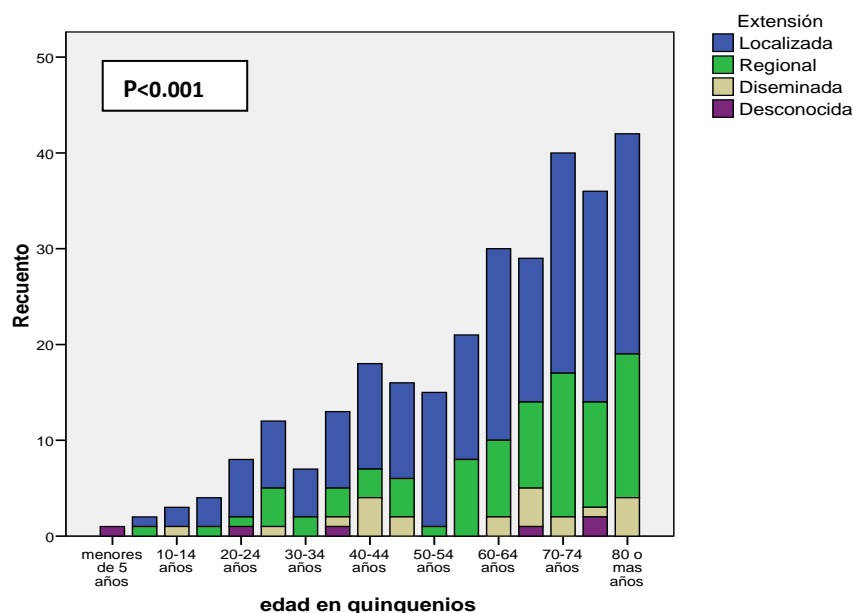
$P > 0.05$

Tabla XXII. Distribución de la extensión tumoral en cada grupo etario.

- Extensión y edad media en quinquenios

Sin embargo, cuando relacionamos la extensión con la edad en quinquenios, sí obtenemos diferencias significativa ( $p = 0,001$ ). De tal forma, cuando analizamos la distribución dentro de cada estadio observamos que en la forma localizada, el número de casos aumenta de forma progresiva con la edad. Sin embargo, en los casos regionales es a partir de los 60 años que se observa un aumento marcado. ( $p < 0.001$ )

La forma diseminada, al contrario que la forma localizada y regional, no presenta un aumento progresivo si no que se distribuye de forma irregular. (Ver gráfica 29).



Gráfica 29. Distribución de los grupos de edades en quinquenios según las distintas extensiones.

### 2.3.2 Extensión y sexo

El sexo no condicionó cambios en la distribución de la extensión al diagnóstico ( $p>0.05$ ). De igual forma, no hay diferencias en la razón de sexo para cada estadio a excepción de los casos regionales donde la razón fue más favorable a los varones (1.46:1). (Ver tabla XXIII).

P>0.05				
Extensión/sexo	Varón	Mujer	Razón	TOTAL
Localizada	94 (51.5%)	90 (48.9%)	1.04:1	184 (100%)
Regional	51 (59.3%)	35 (40.7%)	1.46:1	86 (100%)
Diseminada	11(50%)	11 (50%)	1:1	22 (100%)
Desconocida	3 (50%)	3 (50%)	1:1	6 (100%)

Tabla XXIII. Distribución de sexos según extensión agrupada.

### 2.3.3 Extensión y localización

La localización no afectó al estadio en el que se diagnostica el tumor ( $p> 0.05$ ). (Ver tabla XXIV).

P>0.05

Extensión /localización	Gl. Parótida	Gl. Submandibular	Gl. Sublingual	Contiguo.GSM	GSM. SAI	TOTAL
Localizada	132 (71.7%)	29(15.8%)	1(0.5%)	4(2.2%)	18(9.8%)	184(100%)
Regional	67(77.9%)	8(9.3%)	1(1.2%)	0(0%)	10(11.6%)	86(100%)
Diseminda	16(72.7%)	4(18.2%)	0(0%)	0(0%)	2(9.1%)	22(100%)
Desconocida	5(83.3%)	1(16.7%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	6(100%)

Tabla XXIV. Distribución de las localizaciones en cada a extensión tumoral.

### 2.3.4 Extensión e histología

El CME fue la histopatología más frecuente en las formas localizadas y regional con un 29.2% y 57.3% respectivamente. Cabe así mismo, destacar el alto porcentaje del O.C. E en las formas diseminadas (45%), registrándose únicamente, a parte de éste, histología de CME (25%), CAQ(5%) y de otros carcinomas (25%) (Ver tabla XXV).

P&lt;0.001

Extensión/ Histopatología	CCA	CME	CAQ	CexAP	O.C.E	O.N.E	TOTAL
Localizada	18 (10.5%)	50(29.2%)	30(17.5%)	14(8.2%)	35 (20.5%)	24(14%)	171(100%)
Regional	6(8%)	43(57.3%)	5(6.7%)	5(6.7%)	9 (12%)	7(9.3%)	75(100%)
Diseminada	0(0%)	5(25%)	1(5%)	0(0%)	5 (25%)	9(45%)	20(100%)
Desconocida	0(0%)	3(60%)	1(20%)	0(0%)	0(0%)	1(20%)	5(100%)

Tabla XXV. Distribución del tipo histopatológico tumoral según la extensión.

En cada tipo histológico la extensión localizada es la forma más frecuente de aparición. Sin embargo, el total de los CME se reparte de forma similar entre la forma localizada o regional (49.5% y 42.6%). El grupo O.N.E presenta una menor frecuencia de formas localizadas, y un aumento de las formas diseminadas (24 casos y 9 casos respectivamente), siendo estas diferencias estadísticamente significativas con  $p<0.001$ . (Ver tabla XXVI).

P&lt;0.001

Histología / Extensión	Localizada	Regional	Diseminada	Desconocida	Total
<b>Ca Células acinares</b>	18 (75%)	6 (25%)	0 (0%)	0 (0%)	<b>24 (100%)</b>
<b>CME</b>	50 (49,5%)	43 (42,6%)	5 (5%)	3 (3%)	<b>101 (100%)</b>
<b>CAQ</b>	30 (81,1%)	5 (13,5%)	1 (2,7%)	1 (2,7%)	<b>37 (100%)</b>
<b>Ca exadenoma pleomorfo</b>	14 (73,7%)	5 (26,3%)	0 (0%)	0 (0%)	<b>19 (100%)</b>
<b>Otros carcinomas</b>	35 (71,4%)	9 (18,4%)	5 (10,2%)	0 (0%)	<b>49 (100%)</b>
<b>Otros no epiteliales</b>	24 (58,5%)	7 (17,1%)	9 (22%)	1 (2,4%)	<b>41 (100%)</b>

Tabla XXVI. Distribución de la extensión según la histología tumoral.

### 3. Datos del tratamiento

#### 3.1 Tratamiento aplicado

El tratamiento más utilizado fue la cirugía con un porcentaje del 47.32%, seguido de una combinación de cirugía y radioterapia, 33.58%, estos datos se muestran en la tabla XXVII. En menor número de casos se encontraron otras terapias alternativas como inmunoterapia, hormonoterapia con un 17.75% y finalmente la combinación de cirugía y quimioterapia con un 6.38%.

P&gt;0.05

Tratamiento	Cx	Cx+ Rx	Cx+Qx	Otras terapias	Total
<b>N</b>	141	100	19	38	<b>298</b>
<b>Porcentaje (%)</b>	47.32	33.56	6.36	12.75	<b>100</b>

Tabla XXVII. Distribución de porcentajes y número de casos en cada tratamiento aplicado



- **Número de tratamientos**

En la mayoría de los casos el tratamiento fue único (monoterapia) o doble (biterapia). Por otro lado la triple, se aplicó en un porcentaje mucho menor (5.7%) (Ver tabla XXVIII).

Número de tratamientos	Frecuencia	Porcentaje (%)
sin tratamiento	9	3
un solo tratamiento	146	49
dos tratamientos	126	42.3
tres tratamientos	17	5.7
Total	29	100

Tabla XXVIII. Número de tratamientos aplicados a los pacientes

### 3.1.1 **Tratamiento y edad media**

La edad media no influyó en la elección del tipo de tratamiento, no obteniéndose diferencias ( $p > 0.05$ ) (Ver tabla XXIX).

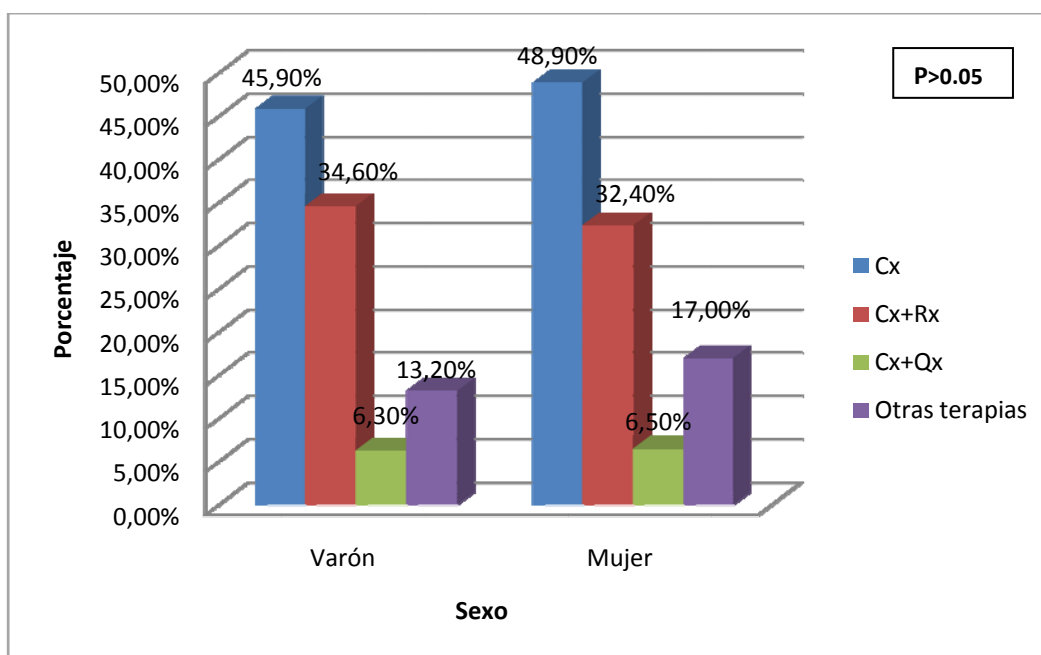
P>0.05

Tratamiento /edad media	< 60 años	> 60 años	TOTAL
Cx	60 (42, 6%)	81 (57, 4%)	141 (100%)
Cx + Rx	36 (36%)	64 (64%)	100 (100 %)
Cx + Qx	6 (31, 6%)	13 ( 68,4%)	19 (100%)
Otras terapias	18 (47,4%)	20 (52,6%)	38 (100%)

Tabla XXIX. Distribución de edades según las distintas terapéuticas.

### 3.1.2 **Tratamiento y sexo**

El género no condicionó la terapia indicada ( $p > 0.05$ ) entre las dos variables. El orden de preferencia entre los distintos tratamientos fue el mismo en ambos sexos. La gráfica 30 nos muestra como en primer lugar se encuentra la cirugía, seguido de la cirugía + radioterapia, en tercer lugar se encuentran las otras terapias alternativas y finalmente la cirugía asociada a quimioterapia.



Gráfica 30. Distribución del tipo de tratamiento en varones y mujeres.

### 3.1.3 Tratamiento y localización tumoral

La localización no influyó en la selección del tipo de tratamiento, observándose un esquema igual que en las variables anteriores. ( $p > 0.05$ ). Únicamente la localización “sitios contiguos a GSM” presenta un aumento en la frecuencia (75%) para el tratamiento quirúrgico. (Ver tabla XXX).

Localización/ Tratamiento	Cx	Cx + Rx	Cx + Qx	Otras terapias	Total
<b>G Parótida</b>	103 (46,8%)	78 (35,5%)	12 (5,5%)	27 (12,3%)	<b>220 (100%)</b>
<b>G Submaxilar</b>	18 (42,9%)	13 (31%)	5 (11,9%)	6 (14,3%)	<b>42 (100%)</b>
<b>G Sublingual</b>	1 (50%)	1 (50%)	0 (0%)	0 (0%)	<b>2 (100%)</b>
<b>Contiguos GSM</b>	3 (75%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (25%)	<b>4 (100%)</b>
<b>GSM. SAI</b>	16 (53,3%)	8 (26,7%)	2 (6,7%)	4 (13,3%)	<b>30 (100%)</b>

Tabla XXX. Distribución de los distintos tipos de tratamiento en cada localización tumoral.

### 3.1.4 Tratamiento e histología

El tratamiento de elección más frecuente para todas las histopatologías como podemos ver en la tabla XXXI fue la cirugía, seguida de cirugía más radioterapia y en tercer lugar otras terapias. Sin embargo, en el CAQ, la biterapia de cirugía asociada a radioterapia se equipara al tratamiento quirúrgico único como tratamiento de elección (43.2% respectivamente para el CAQ.) Cabe reseñar la menor aplicación de tratamiento quirúrgico

(31.9%) y un aumento de la quimioterapia asociada a cirugía (22%) en el grupo histopatológico O.N.E.( $p<0.001$ ).

$P<0.001$

Histología / Tratamiento	Cx	Cx + Rx	Cx + Qx	Otras terapias	Total
<b>Carcinoma células acinares</b>	15 (62,5%)	8 (33,3%)	0 (0%)	1 (4,2%)	<b>24 (100%)</b>
<b>CME</b>	51 (50,5%)	32 (31,7%)	6 (5,9%)	12 (11,9%)	<b>101 (100%)</b>
<b>CAQ</b>	16 (43,2%)	16 (43,2%)	1 (2,7%)	4 (10,8%)	<b>37 (100%)</b>
<b>Ca exadenoma pleomórfico</b>	12 (63,2%)	6 (31,6%)	0 (0%)	1 (5,3%)	<b>19 (100%)</b>
<b>Otros carcinomas</b>	23 (46,9%)	18 (36,7%)	1 (2%)	7 (14,3%)	<b>49 (100%)</b>
<b>Otros no epiteliales</b>	13 (31,9%)	9 (22%)	10 (24,4%)	9 (22%)	<b>41 (100%)</b>

Tabla XXXI. Distribución de los distintos tratamientos en cada grupo histológico.

### 3.1.5 Tratamiento y extensión tumoral agrupada

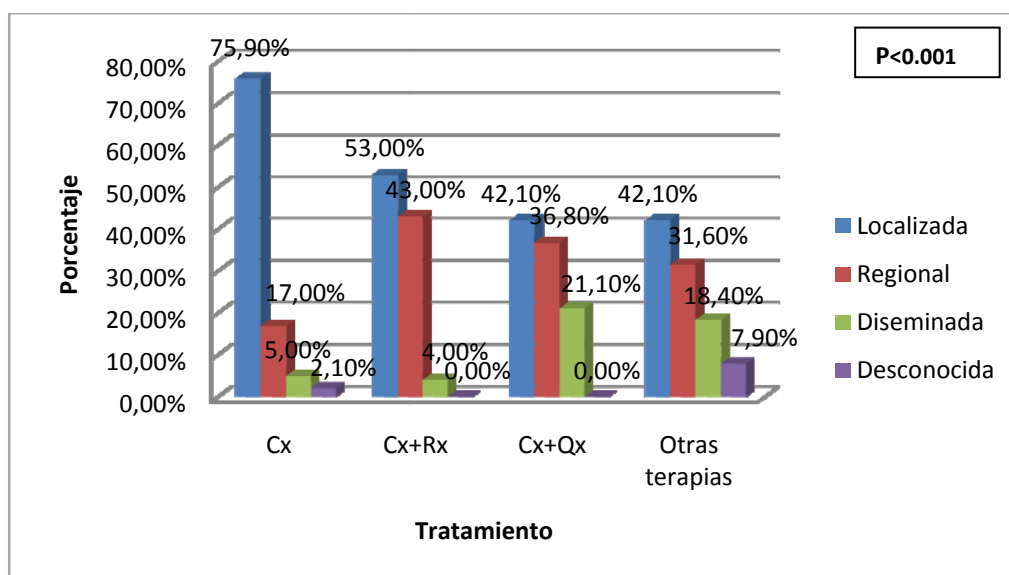
Se observó que a medida que aumenta la extensión los tratamientos quirúrgicos disminuyeron. Por el contrario, las otras terapias aumentaron a medida que aumentó la extensión ( $p<0.001$ ) (Ver tabla XXXII).

$P<0.001$

Extensión / Tratamiento	Cx	Cx + Rx	Cx + Qx	Otras terapias	Total
<b>Localizada</b>	107 (58,2%)	53 (28.8%)	8 (4,3%)	16 (8,7%)	<b>184 (100%)</b>
<b>Regional</b>	24 (27,9%)	43 (50%)	7 (8,1%)	12 (14%)	<b>86 (100%)</b>
<b>Diseminada</b>	7 (31,8%)	4 (18,2%)	4 (18,2%)	7 (31,8%)	<b>22 (100%)</b>
<b>Desconocida</b>	3 (50%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (50%)	<b>6 (100%)</b>

Tabla XXXII. Distribución de las distintas alternativas terapéuticas en cada extensión tumoral.

Para la forma localizada el tratamiento más frecuente fue la cirugía por sí sola con un 58,2%, mientras que en la forma regional el tratamiento más frecuente fue la asociación de cirugía y radioterapia (50%), seguida de la cirugía sola (27.9%). En la forma diseminada el tratamiento más frecuente es la cirugía por sí sola o las otras terapias alternativas con un 31.8% respectivamente (Ver gráfica 31).



Gráfica 31. Distribución de la extensión tumoral según las distintas alternativas terapéuticas.

### 3.2 Demora en el tratamiento

En cuanto a la demora, el 33,22% de los pacientes presentaron un tiempo de espera entre el diagnóstico y el tratamiento menor a 40 días y el 66,78% de los pacientes presentaron una demora de más de 40 días. (Ver gráfico 32).

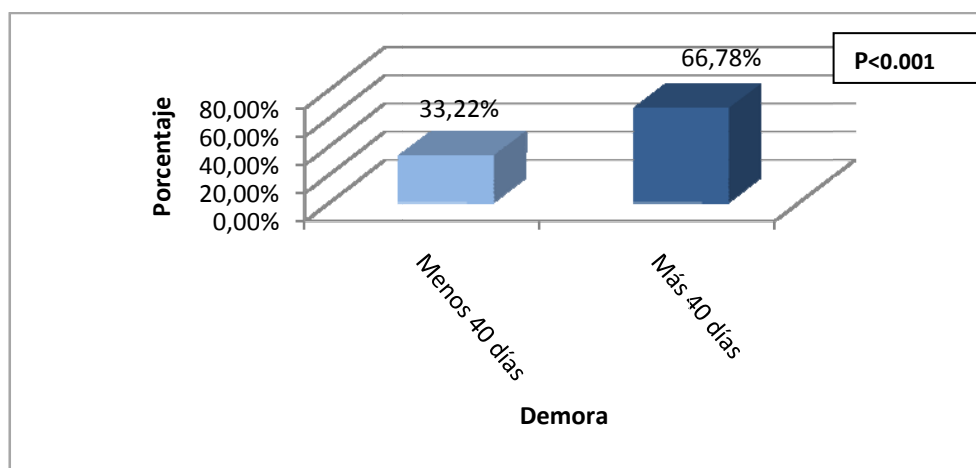
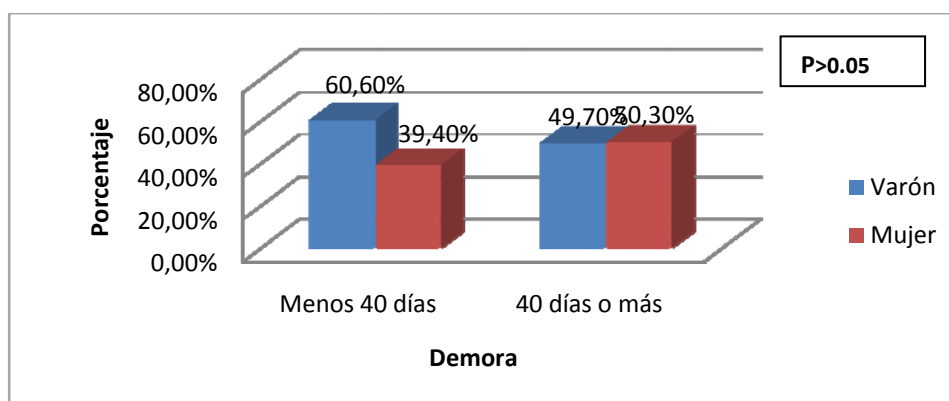


Gráfico 32. Distribución de la demora de inicio de tratamiento una vez diagnosticado de tumor.

La razón de sexo fue equitativa para los mayores de 40 días. Sin embargo, los que requirieron tratamiento antes fueron los varones,  $p=0.07$ . Así mismo, la edad, la localización del tumor, la extensión y tratamiento no influyeron en la urgencia de inicio en el tratamiento ( $p>0.05$ ). Únicamente, de todos los individuos tratados con otras terapias, la razón de demora fue más equitativa. (Ver datos de las gráficas 33, 34 y tabla XXXIII).

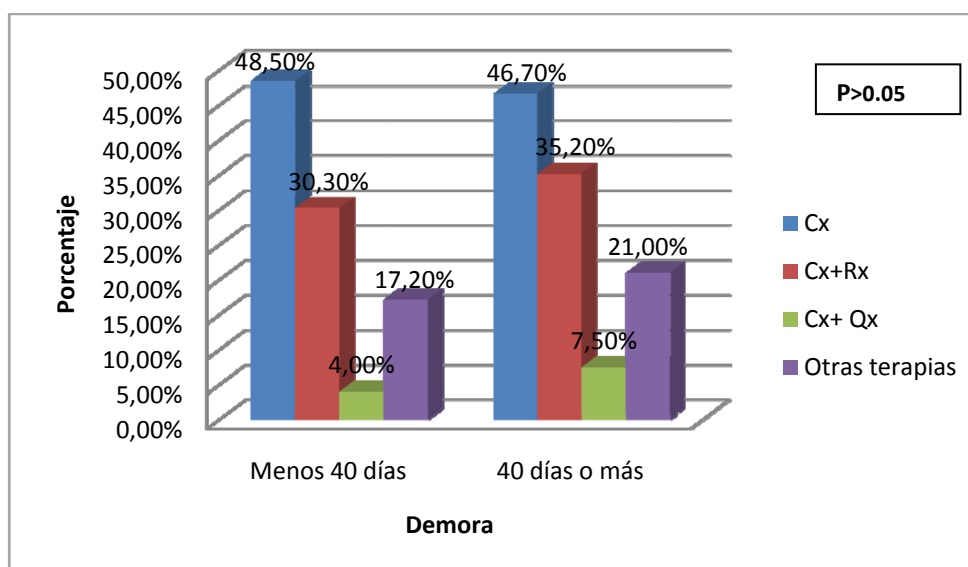


Gráfica 33. Distribución de sexos según tiempo de demora.

$P > 0.05$

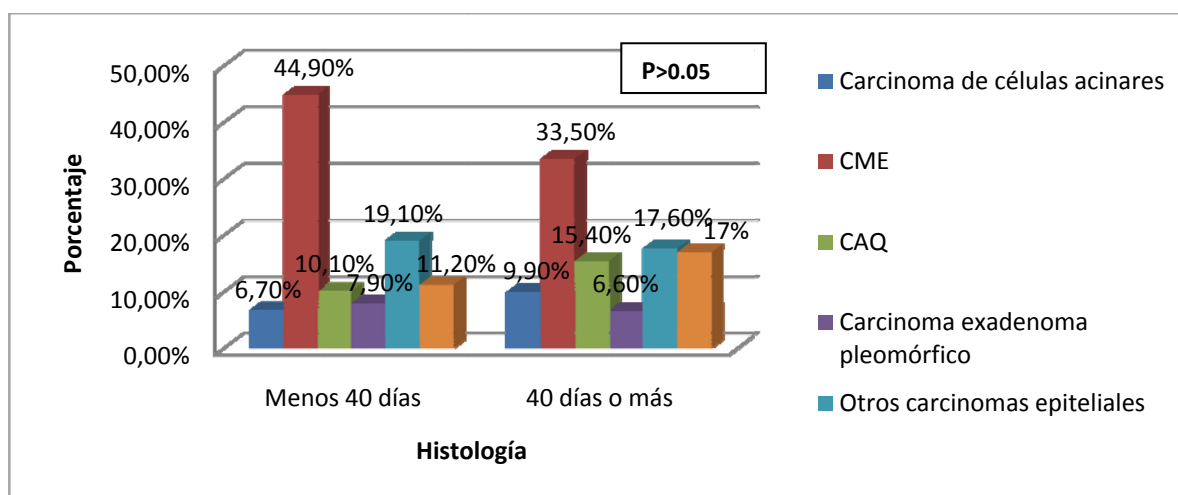
Extensión / Demora	Menos de 40 días	40 o más días	Total
<b>Localizada</b>	61 (33,2%)	123 (66,8%)	<b>184 (100%)</b>
<b>Regional</b>	26 (26,3%)	60 (69,8%)	<b>86 (100%)</b>
<b>Diseminada</b>	7 (31,8%)	15 (68,2%)	<b>22 (100%)</b>
<b>Desconocida</b>	5 (83,3%)	1 (16,7%)	<b>6 (100%)</b>

Tabla XXXIII. Distribución de los tipos histológicos según el tiempo de demora.



Gráfica 34. Distribución de las distintas alternativas terapéuticas según el tiempo de demora.

De los tumores tratados en un tiempo menor a 40 días, el más frecuentemente diagnosticado fue el CME (44,9%) y el menos frecuentemente diagnosticado fue el carcinoma de células acinares (6.7%), seguido del carcinoma ex adenoma pleomórfico (7.9%), aunque esta asociación no resultó ser estadísticamente significativa. (Ver gráfica 35).



Gráfica 35. Distribución del tiempo de demora en cada extensión tumoral.

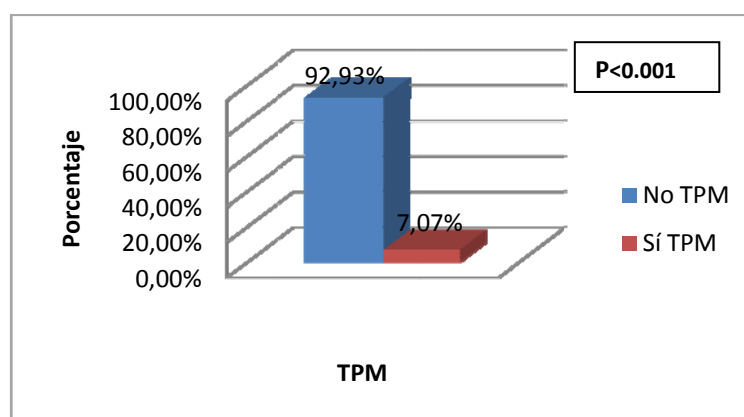
Únicamente, de todos los individuos tratados con otras terapias, la razón de demora fue más equitativa (44.7:55.3) (Ver tabla XXXIV).

P>0.05			
Tratamiento / Demora	Menos de 40 días	40 o más días	Total
Cx	48 (34%)	93 (66%)	141 (100%)
Cx+Rx	30 (30%)	70 (70%)	100 (100%)
Cx+Qx	4 (21,1%)	15 (78,9%)	19 (100%)
Otras terapias	17 (44,7%)	21 (55,3%)	38 (100%)

Tabla XXXIV. Distribución del tiempo de demora según las distintas alternativas terapéuticas.

### 3.3 Tumor primario múltiple

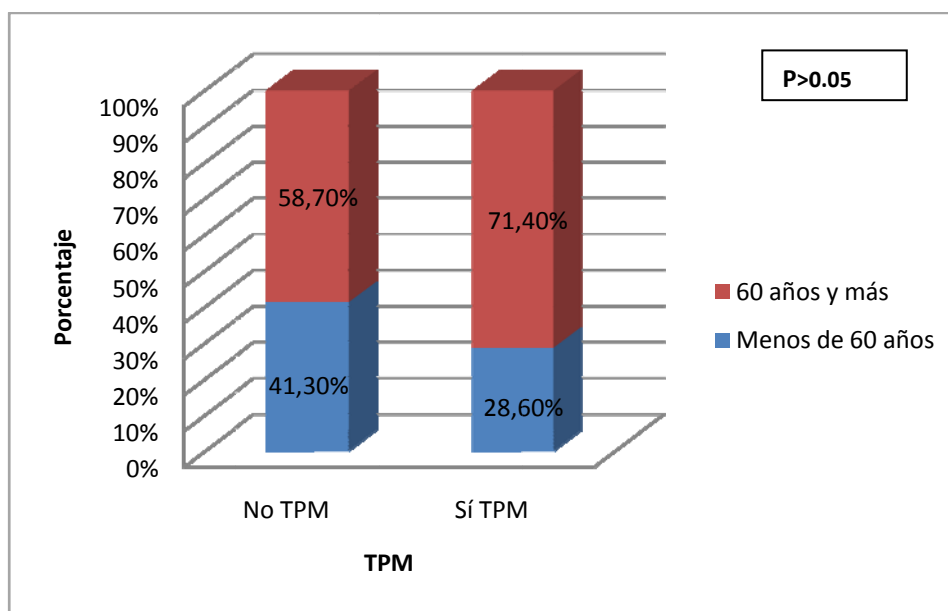
Un 5.70% presentaron un tumor primario múltiple verdadero y un 1.54% un segundo tumor clínico. Posteriormente, tras la agrupación dentro de una única variable, de las variables presencia de un tumor múltiple verdadero y presencia de segundo tumor clínico, se observa un 7.07% de los casos presentaba un tumor primario múltiple (Ver gráfica 36).



Gráfica 36. Distribución de la presencia o no de tumor primario múltiple tras su agrupación.

### 3.3.1 TPM y Edad media

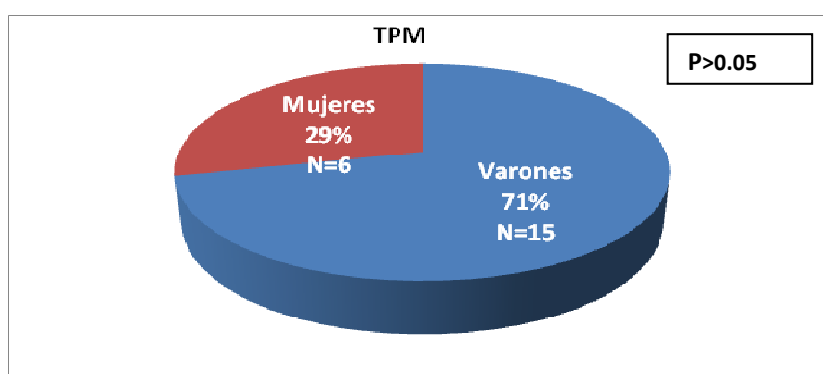
No hubo diferencias estadísticamente significativas ( $p > 0.05$ ) entre los dos grupos etarios. Sin embargo, se observa en la gráfica 37, que a mayor edad hay un mayor número de tumores primarios múltiples. Siendo el porcentaje de presentar un tumor primario múltiple en sujetos de 60 o más años del 71.4%.



Gráfica 37. Distribución de los grupos de edades según presencia o ausencia de tumor primario múltiple.

### 3.3.2 TPM y Sexo

Existió un mayor porcentaje de tumores primarios múltiples en varones (71.4%) frente a las mujeres (28.6%). Sin embargo, no hubo diferencias estadísticamente significativas ( $p > 0.05$ ) entre las dos variables. (Ver gráfica 38).



Gráfica 38. Distribución de sexos en presencia de tumor primario múltiple

### 3.3.3 TPM y Localización

No se ha asociado ninguna localización con la mayor o menor presencia de TPM. ( $p > 0.05$ ) (Tabla XXXV).

$P > 0.05$

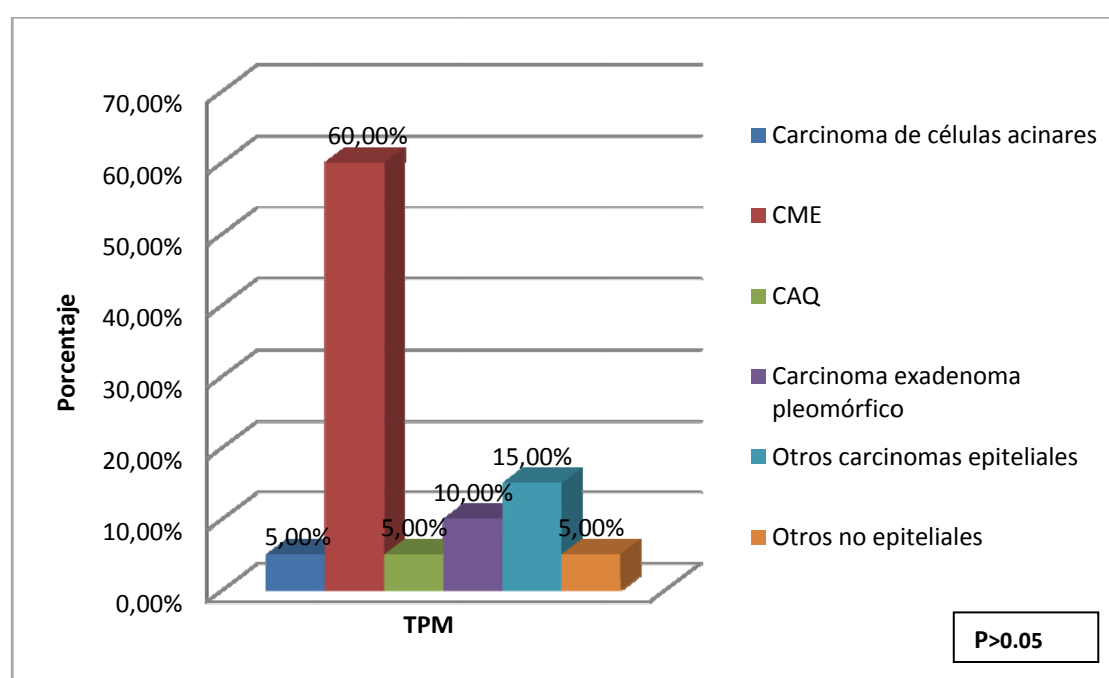
Tumor primario múltiple / Localización	G Parótida	G Submandibular	G Sublingual	Contiguo GSM	GSM. SAI	TOTAL
No tumor primario	203 (73,6%)	41 (14,9%)	1 (0,4%)	4 (1,4%)	27 (9,8%)	276 (100%)
Sí tumor primario	16 (76,2%)	1 (4,8%)	1 (4,8%)	0 (0%)	3 (14,3%)	21 (100%)

Tabla XXXV. Distribución de la localización según presencia de TPM.

### 3.3.4 TPM e Histopatología

#### • Distribución de los tipos histopatológicos en presencia de tumor primario múltiple

Los CME constituyeron el 60% del total de TPM con 12 casos. Los otros carcinomas epiteliales aportan el 15% de todos los tumores primarios múltiples, seguido del carcinoma ex-adenoma pleomórfico (10.5%), carcinoma de células acinares (5%), otros no epiteliales (5%) y CAQ(5%). (Ver gráfica 39).



Gráfica 39. Distribución de los tipos histopatológicos en presencia de tumor primario múltiple.

#### • Distribución de la TPM según el tipo histopatológico

De todos los CME, el 11.9% desarrollaron un tumor primario múltiple y el 10.5% de los ex-adenomas pleomórficos también. No hay ningún tipo tumoral que no desarrollase un tumor primario múltiple ( $p > 0.05$ ). Tabla XXXVI.



P&gt;0.05

Histología / Tumor primario múltiple	No tumor primario	Sí tumor primario	Total
Carcinoma células acinares	23 (95,8%)	1 (4,2%)	24 (100%)
CME	89 (88,1%)	12 (11,9%)	101 (100%)
CAQ	36 (97,3%)	1 (2,7%)	37 (100%)
Ca exadenoma pleomórfico	17 (89,5%)	2 (10,5%)	19 (100%)
Otros carcinomas	45 (93,8%)	3 (6,3%)	49 (100%)
Otros no epiteliales	40 (97,6%)	1 (2,4%)	41 (100%)

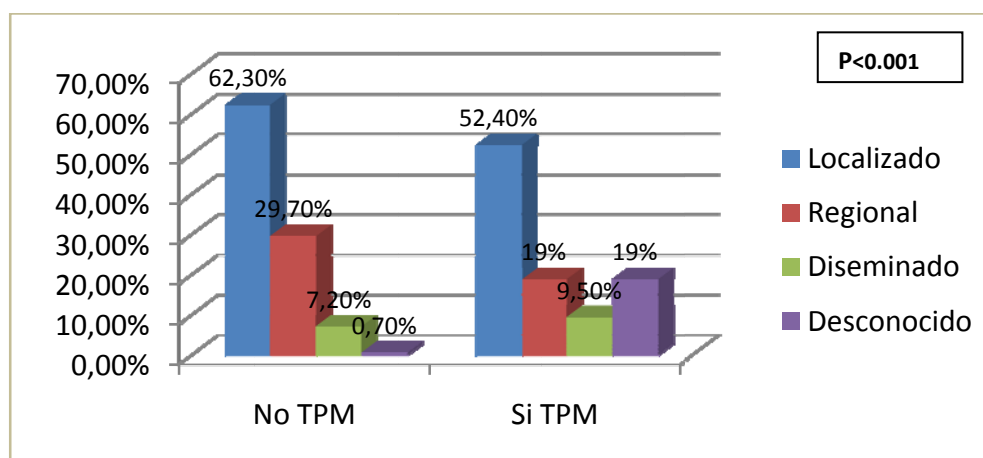
Tabla XXXVI. Distribución de la TPM según el tipo histopatológico.

### 3.3.5 TPM y Extensión

Se observaron diferencias significativas estadísticamente ( $p < 0.001$ ) entre las variables extensión y existencia de tumor primario múltiple.

- Distribución de la extensión tumoral en presencia o ausencia de TPM**

El 52.4% de los tumores primarios múltiples estuvieron relacionados con tumores de extensión localizada, el 19% relacionados con la extensión regional y el 9.5% con la extensión diseminada. (Ver gráfica 40).



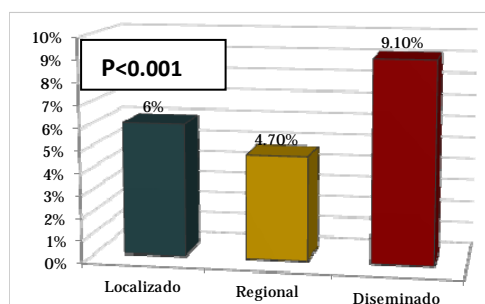
Gráfica 40. Distribución de la extensión tumoral en presencia de TPM.

Así, más de la mitad de los tumores primarios múltiples estuvieron relacionados con la extensión localizada (52.4%)

- Distribución en presencia de TPM en cada extensión tumoral**

Sin embargo, de todos los tumores localizados, el 6% presentaron TPM, siendo una cifra menor que la observada en la forma diseminada (9.1%). Por lo que existe una

preferencia de aparición de TPM en la forma diseminada en comparación con la localizada.  
(Ver gráfica 41).



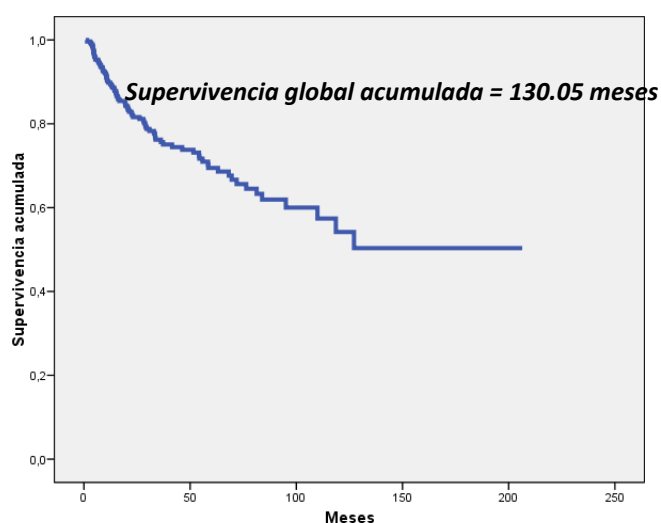
Gráfica 41. Distribución de TPM según la extensión tumoral.

## II. Supervivencia específica o debida a la progresión tumoral

La supervivencia global por padecer de un tumor maligno de glándula salival fue de 130.05 meses con un error estándar de 7.52 meses. En el primer año, la supervivencia acumulada fue de 82%, a los cinco años el 63% y a los 10 años 52%. (Ver tabla XXXVII y gráfica 42).

Variable	Supervivencia		Acumulada		Acumulada		Acumulada	
	(meses)	EE	1 año	EE	5 años	EE	10 años	EE
Total	130.05	7.52	82	0.2	63	0.4	52	0.6

Tabla XXXVII. Porcentaje de individuos vivos en cada año.



Gráfica 42. Supervivencia global específica de enfermedad

## **Capítulo V. DISCUSIÓN**

### **16. DISCUSIÓN DE LOS SUJETOS Y MÉTODOS**

#### ***A. DE LOS REGISTROS DE TUMORES.***

La mortalidad producida por el cáncer se puede abordar bien reduciendo el número de casos nuevos cada año (incidencia), o incrementando las posibilidades de supervivencia y cura de aquellos que ya han desarrollado cáncer, mediante diagnósticos precoces y mejoras en el tratamiento (4). La información de la supervivencia de un paciente diagnosticado de cáncer es junto con la incidencia y la mortalidad, imprescindible para el control del cáncer.

Las tasas más altas de supervivencia son las que nos proporcionan los ensayos clínicos randomizados, porque generalmente comparan nuevos tratamientos con el mejor tratamiento disponible en ese momento. El mayor inconveniente de este tipo de investigaciones es que seleccionan una muestra pequeña de pacientes escogidos y por ello se suelen incluir en los metaanálisis. Cuando los resultados son favorables, se incorporan a la práctica clínica rutinaria. Posteriormente es necesario evaluar si estos cambios introducidos tienen la repercusión que se esperaba en poblaciones mayores, en registros a nivel nacional o internacional (61).

Las tasas de supervivencia obtenidas a partir de los registros de cáncer son necesarias para evaluar la eficacia de los diagnósticos y de los tratamientos. Esta información es más difícil de obtener y de interpretar que la procedente de los ensayos clínicos, puesto que, entre otros, implica aunar esfuerzos para conseguir definiciones de las enfermedades que sean comparables, tener un control de calidad de la recogida de datos y del seguimiento de

los pacientes, métodos de análisis y comparación del efecto de los ítems recogidos sobre las supervivencias de las distintas poblaciones (62).

Aunque para la incidencia del cáncer, desde los años 60 existe un estándar para comparar datos internacionales, en el caso de los datos de supervivencia, no se dispone de patrones estándar en Europa hasta 19953. Por todo ello, son de vital importancia los registros de cáncer, tanto poblacionales como hospitalarios. Aunque ambos registros están diseñados con objetivos y metodologías diferentes, son complementarios e igualmente imprescindibles (63).

Así el *National Cancer Data Base* es el registro de tumores hospitalario de la Comisión de cáncer del Colegio Americano de Cirujanos y de la Sociedad Americana del Cáncer, mientras que el SEER es prototipo de registro poblacional.

### **B. SISTEMA DE INTERCAMBIO DE DATOS DE CÁNCER DE LA COMUNIDAD DE MADRID**

En nuestro caso, como se ha visto en sujetos y método, los datos proceden del Sistema de Intercambio de Datos de Cáncer (SIDC) de la Comunidad Autónoma de Madrid. Este registro de tumores lleva en marcha desde el año 1989. Es un registro hospitalario con las ventajas e inconvenientes que esto supone.

Los objetivos de un registro hospitalario son fundamentalmente, facilitar el seguimiento de los pacientes para propósitos clínicos, proporcionar alternativas de tratamiento, informar sobre la supervivencia de los pacientes teniendo en cuenta las distintas localizaciones de cáncer, protocolos de tratamiento y la historia natural del cáncer. De igual forma, nos facilita el intercambio de información y la organización de estudios cooperativos con registros poblacionales de cáncer y otros registros hospitalarios a nivel nacional e internacional y nos ofrece información para el banco de datos internacional de cáncer.

Los registros hospitalarios pueden subdividirse en: subsidiarios de un solo hospital o bien multi-institucional, como es el caso del SIDC. En ellos la mejora de la atención al paciente se lleva a cabo teniendo protocolos y bases de datos comunes. Intentan establecer la historia natural y la etiología de los tumores (64).

Todos los pacientes han sido diagnosticados y tratados a nivel hospitalario. Sin embargo, no se pueden calcular incidencias, por posible sesgo de selección de los pacientes. Los resultados no son extrapolables a la población pero no se afecta la validez interna del estudio (65). Además, hasta la fecha no registran variables que permitan calcular factores

de riesgo, como el consumo de alcohol y tabaco, exposición al sol, u ocupación profesional, entre otros.

Sin embargo, ofrece datos de interés en cuanto a lo que se refiere a tratamiento, a evolución , diagnóstico histológico, extensión, tumores primarios múltiples, el retraso en el diagnóstico o en el tratamiento, entre otros.

La Base de Datos del Registro Central de Tumores del Sistema de Intercambio de Datos de Cáncer (SIDC) de la CAM, ofrece información de una población superior a los dos millones de personas y lleva en marcha desde 1989.

Asumiendo la fiabilidad de las fuentes de las que se nutre el SIDC (léase historias clínicas, informes de anatomía patológica, registro de admisión de enfermos, altas médicas, Comités de Tumores y Servicios de Oncología Médica y Radioterápica) es un sistema que ofrece serias garantías en cuanto a información se refiere, pues a la confirmación de la veracidad de los datos (por el contraste entre las distintas fuentes) se une los propios mecanismos de control de calidad que tiene el sistema, como ha demostrado de forma fehaciente en los últimos años González Navarro (62).

### **C. DEL CONCEPTO DE GLÁNDULAS SALIVALES MAYORES Y DE SU RELACIÓN CON LA CAVIDAD ORAL**

La **American Joint Committee on Cancer (AJCC)** define las neoplasias malignas de glándulas salivales como las “lesiones localizadas en la glándula parótida, submandibular y sublingual”. Los tumores malignos de glándulas salivales menores del tracto aerodigestivo no se engloban dentro de los tumores malignos de glándulas salivales ya que se clasifican de acuerdo con su lugar de origen, cavidad oral, seno, etc...

Mientras que, el programa SEER del NCI (*National Cancer Institute*) considera los tumores malignos de glándulas salivales como una entidad aparte, pero sin subdivisiones. 19.

En el Registro de Cáncer del SIDC de la CAM se registran todos los tumores siguiendo la tercera revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología (CIE-3. ). De esta manera, los casos incluidos en nuestra base de datos corresponden con aquellos pacientes que presentaron un tumor con los dígitos C07 y C08. Queda de tal forma incluida la glándula parótida (C07) y otras partes sin especificar de las glándulas salivares mayores (C08). Dentro del grupo C08 existen distintas subcategorías como son la de glándula submandibular (C08.0), sublingual( C08.1), sitios contiguos a glándulas salivales (C08.8) y

glándulas salivales mayores SAI (*sine alter indicatio*)(C08.9). La OMS define como tumor maligno de sitios contiguos de glándulas salivales, los tumores que sobrepasen el límite de dos o más subcategorías y cuyo sitio de origen no se pueda determinar (66).

Es también bastante habitual que el cáncer de glándulas salivales mayores se encuentre englobado conjuntamente con los de la cavidad oral, falseando los resultados en incidencia, mortalidad y supervivencia.

Anatómicamente, la AJCC considera cavidad oral desde la línea de unión del bermellón hasta la separación del paladar duro y blando como límite superior y la V lingual a nivel inferior.<sup>19</sup> Dentro de este grupo se incluirán los tumores de glándulas salivales menores que pueden aparecer en cualquier localización nombrada a excepción de la encía y la región anterior del paladar duro. Sin embargo, no deberían englobarse los de glándulas salivales mayores, ya que es anatómica y oncológicamente incorrecto.

Además no sólo puede estar agrupado en una categoría como “cavidad oral”, sino que en algunos registros engloba también a la faringe, “cavidad oral y faringe”, y en ocasiones, incluso dentro de “Cabeza y cuello”. Evidentemente aunque agrupan neoplasias con muchos rasgos comunes, las diferencias son también muchas.

Su baja incidencia y baja mortalidad no justifican que no se registren de forma independiente dentro del conjunto de los tumores de la cavidad oral. Son muy pocos los registros de tumores que los contemplan como sublocalización.

Sin embargo, para poder proceder en la clínica de forma adecuada es necesario conocer su incidencia, mortalidad y supervivencia para poder establecer unos criterios comunes para su abordaje diagnóstico y terapéutico.

Es precisamente ese diferente comportamiento el que podría estar falseando los datos del total del conjunto de cabeza y cuello, y de c. oral, etc. y el que justificaría que se incluyera siempre como sublocalización.

## **17. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS**

### **1. Población de estudio. Tendencia**

La incidencia de los TMGS oscila en los distintos estudios entre 0.05 ASR(W) y 2 ASR(W) por cada 100.000 individuos (67). A nivel europeo la IARC estima una incidencia del 0.9 ASR (W) para todas las edades y ambos sexos.

Tal y como ya se ha presentado, la mayoría de los registros se centran en el estudio del cáncer en la cavidad oral, no contemplando la sublocalización “glándulas salivales”, sesgando así los datos del conjunto.

Nuestra serie muestra una tendencia ligeramente ascendente a lo largo de los años que constituyen el estudio. Diversos registros europeos como el de Irlanda o Alemania presentan así mismo un aumento en estos tumores. En el registro alemán esta tendencia se manifiesta sobre todo a partir de los años 2003 y 2006. Mientras, en el Registro Nacional Irlandés aumentará en 2004 para las mujeres y algo menos en 2006 para los varones (55). Recientemente en EEUU, se registró de igual manera un incremento en la incidencia de, ya que durante el periodo 1974-1976 constituyeron el 6.3% de los cánceres de cabeza y cuello, mientras que para el periodo 1998-1999, el porcentaje aumentó a un 8.1% (68-70). Por el contrario, Bezerra de Souza et al. registra una tendencia descendente a lo largo de los años de estudio (1978-2002), obteniendo los datos a partir de registros de distintas regiones españolas tales como Albacete, Asturias, Granada, Murcia, Navarra, Tarragona y Zaragoza (24).

La causa de este aumento en la tendencia no está clara, algunos autores señalan al virus del sida (VIH), el virus de Epstein-Barr (VEB) y otros virus (68;71). En poblaciones esquimales de Alaska y Canadá se ha observado una incidencia más alta de cáncer de glándulas salivales asociándose al VEB. Sin embargo, esta asociación no se ha encontrado en otras poblaciones y necesita ser mejor estudiada (72). Un análisis de los datos de los registros de cáncer de nueve áreas de Estados Unidos, entre 1975 y 2001, reveló un aumento del 20% en la incidencia de cánceres de glándulas salivales mayores. Según las conclusiones del estudio, la utilización de rayos X en el tratamiento odontológico-médico u ondas de teléfonos móviles podrían ser los responsables del aumento (73).

Actualmente, el conocimiento científico sobre la etiología de este grupo de cánceres es insuficiente y ante la variedad de factores de riesgo que se han asociado a los cánceres de glándulas salivales mayores, es difícil identificar las razones del aumento en la incidencia. Sin embargo, no puede rechazarse la hipótesis de fluctuaciones en las tasas. La baja incidencia de los cánceres de glándulas salivales hace imprescindible la realización de estudios analíticos multicéntricos, con el objetivo de ampliar el tamaño de la muestra, reducir el efecto de variables de confusión y obtener resultados más fiables.

### 2. Edad

La edad media de nuestra población fue de  $60.46 \pm 19.48$ , coincidiendo con la edad encontrada en la literatura, que la encuadran entre los 60 y 70 años (13;51;74), como también confirma el Registro americano SEER (62.5 años). Sin embargo, en otras poblaciones la edad media es menor (14). Así en Zimbabue, la edad media es 40 años,(17) mientras que para la población mejicana se encontraría en la 5ª década de vida(16), coincidiendo con otros autores(75). Este descenso podría deberse a una menor esperanza de vida dentro de estas poblaciones, ambas pertenecientes a países subdesarrollados o en vías de desarrollo, que cuentan con menos recursos económicos para establecer un diagnóstico y un tratamiento más precoz (2;76). Es preciso tener en cuenta que estos registros incluyen los tumores malignos de glándulas salivales menores de forma conjunta con los de glándulas salivales mayores (33).

En nuestro registro se observa un aumento en el número de casos a medida que los individuos son más mayores. Ésta misma tendencia se observó en diferentes registros como el SEER y Nordcan, siendo mayor el riesgo para los individuos mayores de 65 años (7;10;75). Así, el SEER establece que el riesgo de desarrollar cáncer de glándulas salivales con 25 años de edad sería de 0.002, a los 60 años es de un 0.01 y a los 85 años es de un 0.031 (7). Puede estar debido a que las histologías más frecuentes presentan predilección sobre el intervalo de edad 60-70 años, tales como el CME, CAQ, ONE, etc.. Aumentando por el contrario, el porcentaje de histologías de origen no epitelial, en los individuos más jóvenes (39).



### **3. Género**

Según nuestros datos, los TMGSM fueron ligeramente más frecuentes en varones (53.4%) que en mujeres (46.6%) mostrando, por lo tanto, una razón de sexo prácticamente equitativa (1.14: 1).

Datos del registro de Irlanda, nos indican que todos los tumores de cabeza y cuello presentan predilección por el sexo masculino, observándose la mayor diferencia de ratio en la laringe (4:2) y la menor en las glándulas salivales (1:1) (55). Lima et al. en Brasil y otros (9;18;55) observaron, al igual que nosotros, una ligera predilección por los varones. Sin embargo, otros estudios (33;77-79), especialmente estudios llevados a cabo en países africanos, muestran un mayor número de casos entre las mujeres, donde la edad de aparición también es menor. Se observa que los tumores que aparecen en edades más tempranas afectan preferentemente a la mujer. Al igual que ocurre con la edad media, esta diferencia puede estar condicionada por el registro de tumores de glándulas salivales menores, en donde el tumor maligno más frecuente es el CAQ, el cual presenta predilección por el sexo femenino y una edad menor de aparición (51).

Nordcan, estudia la tendencia por género y encuentra que el número de casos en varones está disminuyendo, con lo que cabría plantearse la hipótesis de un posible cambio en la razón de sexo. Sin embargo, en nuestra serie el número de casos está aumentando en ambos sexos.

- ***Edad-género***

En nuestra población la edad media para las mujeres fue inferior a la de los varones. (59.9 frente 60.9). Boukheris H., obtuvo resultados similares siendo la edad media de 63 años en los varones y de 59 en las mujeres (15).

Estos tumores serán muy raros en individuos menores a 40 años, y su incidencia en edades avanzadas es mayor en varones que en mujeres, tal y como podemos observar en el registro de tumores del Reino Unido (1993-1997) y Nordcan, para países escandinavos (9).

#### 4. Localización

Existe unanimidad en la literatura al afirmar que la localización parótida es la zona anatómica más afectada por los TMGSM. En nuestro registro representó el 61.74% de los casos (17;18;37;74;78;80;81).

La glándula submandibular fue la segunda localización en frecuencia, seguida de la sublingual. Diversos estudios no refieren ningún caso en esta última localización confirmando así su baja incidencia (18;49). De todas, las neoplasias localizadas en la glándula parótida, el 15-32% son malignas, siendo ésta una cifra inferior al 41-45% de la glándula submandibular y el 70-90% de la sublingual (33). Por ello, a medida que disminuimos en el tamaño de la glándula, hay una mayor probabilidad de que se trate de un tumor maligno (33;77). A pesar de que los tumores malignos de glándulas salivales son más infrecuentes que los tumores benignos de glándulas salivales mayores (Tumor de Warthin, adenoma pleomorfo...)(75). Este hecho puede ser causado por la afinidad de histologías más agresivas (CAQ, CME de alto grado,...) por localizaciones de menor tamaño. Así mismo, el diagnóstico es más precoz cuando se presentan masas a nivel parotídeo, puesto que la posible afectación del nervio facial condiciona una mayor y más temprana demanda de atención médica por parte de los pacientes (75;82).

- **Edad y localización tumoral**

En nuestra casuística, la localización más frecuente para los dos grupos de edad fue la parótida, seguida de la submandibular, sitios contiguos y finalmente glándula sublingual. La edad media para los tumores de parótida fue de 60.6 años, siendo ésta, una cifra ligeramente mayor que la observada en la glándula submandibular (59.3 años). Al igual que en nuestros resultados, los datos de la literatura relacionan la localización parótida y submandibular con edades mayores a 60 años (79). Sin embargo, la localización de sitios contiguos a glándulas salivales es mucho más frecuente en individuos menores de 60 años, esto puede deberse a que la mayoría de dichos tumores (75%) corresponden a CAQ y tumores de origen no epitelial, los cuales afectan normalmente grupos etarios de menor edad. (75) Parece pues, observarse una relación entre localizaciones de menor tamaño, individuos de menor edad e histologías de mayor agresividad.

- **Género y localización tumoral**

Datos de nuestro estudio corroboran los resultados de la literatura, al observarse un ligero predominio por parte del sexo masculino en la mayoría de las localizaciones a excepción de la glándula submandibular, que se afecta en mayor medida en mujeres (23;55).

## 5. Histopatología

En las glándulas salivales mayores se asientan tumores con una alta variabilidad histológica. Existen más de 38 subtipos de tumores epiteliales, así como diversos tumores no epiteliales(33;75). Por todo ello, llevar a cabo un correcto diagnóstico y establecer un sistema de clasificación resulta muy complejo (83).

En primer lugar, es importante tener en cuenta que en los adultos el 95% de los tumores malignos de glándulas salivales son epiteliales. Sin embargo, la mayoría de los tumores en glándulas salivales en los niños son no epiteliales, predominando los tumores de origen vascular (13). Nuestros datos coinciden de forma significativa con que la mayoría de los casos de tumores en niños son de origen no epitelial, a pesar del bajo número de casos de nuestra muestra (75).

En nuestra serie, el CME el tumor más frecuente, seguido del grupo más heterogéneo, O.N.E, incluyéndose tumores tales como el carcinoma epitelial-mioepitelial, PGLA, carcinoma de células basales, etc.... En tercer lugar, nos encontramos con el grupo de los tumores de origen no epitelial, el CAQ es el cuarto en frecuencia siendo el 13,65%. Los dos grupos histológicos menos frecuentes fueron el CCA y carcinoma ex-adenoma pleomórfico.

Existe mucha controversia sobre cuál es el tipo histológico más frecuente. En nuestro estudio se observa un claro predominio por parte del CME (32.27% del total). Estos datos concuerdan con las de otros estudios en regiones como Jordania (84), Reino Unido(77), Estados Unidos(85), India(86) ,Brasil (18) ,Nigeria (87), Uganda (88) ,Sri Lanka (89) y la OMS, que establecen al igual que nuestros datos, el CME como el tumor maligno más frecuente de las glándulas salivales (33;33).

Sin embargo, estudios en otras regiones, como China(90), Irán (81), Congo (80) o Kenia (91), establecen el CAQ como el tumor maligno más frecuente (Datos recogidos por la tabla XXXVIII)(49;92;93).

País	Ratio CCA:CME
Irán	50:30
Irán, oeste	3:15
China	681:673
UK	62:85
Italia	8:15
Jordania	12:38
Congo	44:22
Brasil	39:67
Uganda	36:25
EEUU	0:20
Bratislava	65:53
Nigeria	1:18
Sri Lanka	96:154
India	123:171
Estudio SICD. Comunidad Autónoma de Madrid. 1990-2011.	101:37

Tabla XXXVIII. Distribución comparativa de casos de CME-CAQ en los distintos estudios

Estas altas cifras de CAQ, puede deberse a diferentes criterios de inclusión y a la diversidad a la hora de clasificar las lesiones, ya que distintas entidades tumorales se catalogaban como CAQ, hasta la nueva clasificación de la OMS en 1991 (33;77;94).

Varios autores, presentan el CAQ como el segundo tumor más frecuente tras el CME (18;75;94).

Sin embargo, la OMS establece que el CME es el tumor más frecuente (21.8%), seguida del adenocarcinoma polimorfo de bajo grado de malignización (7.1%) y CCA (6.3%) (17). Estos datos coinciden con los de nuestra serie, ya que la alta prevalencia del PGLA que refiere la OMS puede deberse a que afecta más frecuentemente a glándulas salivales menores, entidad que no contempla nuestro estudio (33;77;95;95).

No sólo el CME resultó ser la histología más frecuente, si no que coincidiendo con **Whalberg et al. 2002**, que a medida que aumenta el CME, disminuye CexPA (79).

- ***Sexo e histopatología***

El tumor más frecuente en ambos sexos fue el CME, pero especialmente en el varón. La razón de sexo fue favorable para el varón en el CME Y OCE. Mientras que para la mujer fue el CAQ Y CCA,(79) en lo que coincidimos con los resultados obtenidos por otros autores (17;82), como **Whalberg 2002** con una razón de sexo para el CME favorable al varón (1:0.86) (79).

Múltiples autores consideran el CAQ, como el TMGSM más frecuente en mujeres,(17;77) siendo en nuestra casuística el tercero con un 18.6%. Además coincidimos con otros autores al mostrar una razón de sexo para esta histología favorable a la mujer(33;39;79).

Sin embargo, existe controversia, ya que muchos estudios con alta incidencia en CAQ, son estudios previos a la nueva clasificación de la OMS del 2005, o incluyen tanto tumores malignos de glándulas salivales mayores como menores (17).

- ***Histopatología y edad***

El CME es el tumor más frecuente en todas las edades. Sin embargo, para los individuos más jóvenes la proporción de CME sobre el total de tumores es menor que en los individuos de mayor edad. Nuestros datos confirman los resultados obtenidos por otros autores, que muestran una clara predilección del CCA y sobretodo CAQ, por los individuos más jóvenes (75;79).

- ***Histopatología y localización***

Para **Jones et al.2007** y otros (79) el tumor maligno más frecuente en parótida fue el **CME** (77;79). Sin embargo, en la glándula submandibular el tumor más frecuente no es el CME, si no que existe una predilección del **CAQ** por dicha glándula, como cabría esperar teniendo en cuenta que los tumores que asientan en glándula submandibular tienen predilección por el sexo femenino (75). Unos resultados similares e incluso más contundentes se obtuvieron en nuestra serie, ya que el 40.8 %de todos los tumores de parótida eran CME y el 31.6% de todos los tumores a nivel de la glándula submandibular

eran CAQ. Diversos estudios han observado una asociación entre el CAQ, sexo femenino y su aparición a edades más jóvenes y la localización submandibular (74;79;96).

## **6. Extensión**

La extensión de un tumor en el momento del diagnóstico nos permite orientarnos sobre la calidad de la atención sanitaria básica y de los de los criterios diagnósticos oncológicos aplicados por el sistema sanitario. Así mismo, puede servirnos de indicador de la eficacia en la educación de la población en términos de cuidado de salud.

El número de casos desconocidos nos servirá de indicador de calidad del registro de estudio. Cabe destacar, que en nuestra serie únicamente se registraron un 2.01% de casos desconocidos. Un porcentaje mucho menor que el registrado por el programa SEER (7%) o el Registro Nacional de Irlanda que alcanza incluso hasta la mitad del número de casos (50%), aunque en los últimos años ha mejorado (7;55). Nuestro registro al ser hospitalario, tiene la ventaja de presentar todos los diagnósticos confirmados mediante biopsia, siendo éste otro indicador de calidad del registro.

En la literatura existen múltiples clasificaciones sobre la estadificación de los tumores malignos de glándulas salivales. Muchos autores utilizan el sistema TNM y otros como el SICD, SEER o IARC, el sistema LRD. Por ello, existe gran dificultad a la hora de comparar los distintos estudios entre sí, siendo necesario aplicar la tabla de correspondencia entre ambos sistemas indicada en la AJCC. Véase tabla XIII (58).

De tal forma podemos considerar, los estadios I y II, así como los casos de estadio III o IV en ausencia de afectación linfática o metástasis, como formas localizadas. La forma regional correspondería con el estadio III con afectación linfática y el estadio IV sin metástasis. Finalmente, la forma diseminada sería un estadio IV C, con metástasis.

En EEUU, en la distribución por estadio referente a los años 2002-2006, el 43% de los casos de cáncer de glándulas salivales son diagnosticados cuando el cáncer aún está confinado al sitio primario (estadio localizado); el 33% se diagnostican cuando el cáncer ha diseminado a nódulos linfáticos regionales o más allá del sitio primario, y el 17 % se diagnostican cuando el cáncer ya ha metastatizado (7). Nuestra serie, así como los datos del registro finés, presentan unos datos mejores que los del programa SEER, duplicándose prácticamente el

número de casos localizados (61.74%) y reduciéndose a más de la mitad los casos diseminados (7.38%) (18;97)

Teniendo en cuenta la clasificación TNM, los datos del Registro de Irlanda muestran un porcentaje de tumores en estadio I del 18%, en estadio II del 8%, en estadio III del 4% y en estadio IV del 20%, observándose un predominio del estadio I y IV (55). Una distribución similar se observó en Finlandia. En E.E.U.U y Zimbabue únicamente un 8-9% de los tumores malignos presentaron un crecimiento rápido (17;98). Todos estos datos corroboran los resultados de nuestra serie, concluyendo que los tumores malignos de glándulas salivales mayores presentan generalmente un crecimiento lento no muy agresivo. Sin embargo, tras el estadio I, la siguiente forma de presentación es el estadio IV, por ello, es importante llevar a cabo un diagnóstico precoz. Un 10% de los TMGSM presentarán parálisis facial, y un 18% presentaron infiltración en piel y ulceración y hasta un 30% de los casos se asociaron con dolor, según resultados de Chizdonga et al. , siendo todos éstos, signos de mayor malignidad tumoral. (17)

Prácticamente la totalidad de los tumores diseminados correspondían a tumores no epiteliales (45%), CME o O.N.E (95%), observándose la mayor agresividad de los CME, seguramente de alto grado y distintas histologías de origen no epitelial (linfomas, melanomas...)

- **Extensión y sexo/edad/localización**

Nuestros datos reflejan cómo el género y la localización del tumor no se asocian con la extensión que éste presenta en el momento del diagnóstico. Datos del Registro finés corrobora nuestros resultados, al indicar que la localización no condiciona el estadio al diagnóstico, aunque sí observaron un mayor número de casos en estadio I para la localización parótida.

La edad por el contrario, presentará una mayor influir en el estadio tumoral, ya que tal y como nos indican distintos autores y nuestros datos, los casos de forma localizada aumentarán de forma progresiva y significativa al aumentar la edad de los individuos en quinquenios. (18;75;97)

- **Extensión e histología**

La histología, en función de su asociación con el grado de malignidad, lógicamente condiciona el estadio al diagnóstico, en especial los CAQ y CME. Sin embargo, diversos tumores se clasifican directamente como tumores de alto, medio o bajo grado tumoral, sin considerar la posibilidad de una variación en su malignidad y consecuentemente establecer distintos grados dentro del mismo(83).

Los tumores de origen no epitelial son los que se asocian a un mayor número de casos diseminados, poniendo de manifiesto la gran agresividad de tumores tales como melanomas o ciertos linfomas. Sin embargo, considerando los tumores de origen epitelial, serán el CME y el grupo heterogéneo, O.C.E, las formas más frecuentes cuando un individuo presenta estadio diseminado (25% respectivamente). De acuerdo con la literatura y los datos de nuestra serie el CME presenta un patrón característico de variabilidad de agresividad en función de que se trate de un CME de alto, medio o bajo grado, y con ello se una mayor o menor agresividad. Así mismo, dentro del grupo O.N.E existen ciertas histologías de mayor agresividad como el carcinoma salival ductal, adenocarcinomas SAI o carcinoma de células pequeñas y grandes indiferenciadas y otras de menor agresividad como el PGLA o el carcinoma epitelial-mioepitelial. Para la mayoría de los autores el CAQ es un tumor de gran agresividad y con gran afinidad de afectación neural, por lo tanto existe un mayor riesgo de diseminación. Este potencial de malignidad es observado en nuestra muestra, siendo el 5% de los casos diseminados tumores de ésta histología. Únicamente los grupos CCA y CexAP estuvieron exentos de casos diseminados, corroborando el comportamiento benigno sobre todo del CCA (74). En las situaciones en las que se produce una diseminación del tumor o metastásis a partir de TMGS, las localizaciones más afectadas son en primer lugar los pulmones (80%), seguidas de hueso (15%), hígado y otros sitios (5%). Siendo, el CAQ, adenocarcinomas NOS, CME de alto grado, carcinoma de células ductales o células pequeñas los que muestran la mayor tasa de metastásis (más del 50%) (17;33;75).

## 7. Tratamiento

Las opciones de tratamiento de los TMGSM incluyen la cirugía, radioterapia, quimioterapia o una combinación de éstas. La selección del tratamiento variará como han mostrado



nuestros resultados en función del tipo y estadio tumoral o incluso como indica la literatura, la salud general del paciente y el impacto sobre la posibilidad de curación y calidad de vida del paciente. Coincidimos plenamente con los protocolos terapéuticos que avalan a la cirugía como tratamiento “gold standard” (47.32% de los casos). Sin embargo, su combinación con radioterapia será esencial en el tratamiento de determinadas histologías o estadios tumorales. (33.56% de los casos). La escasa aplicación de la quimioterapia en los TMGSM se manifiesta con el pequeño porcentaje observado en nuestra serie (6.36%) (55;74)

Datos del registro de Irlanda nos reportan que la localización glándulas salivales es una de las regiones de cabeza y cuello más frecuentemente tratadas en un inicio con cirugía (65%). En cuanto al tratamiento con radioterapia, el porcentaje disminuye siendo la región de la cabeza y cuello en la que menos se utiliza. Esto mismo sucede, aún mucho más marcado con la quimioterapia.

El objetivo principal de la cirugía será la extirpación completa de la glándula. Cuando nos encontramos en la glándula parótida, la cirugía exige especial por el trayecto intraglandular del nervio facial. Las complicaciones más frecuentes de la cirugía serían los problemas asociados con la misma como infecciones, hemorragia o parálisis facial. En los casos en los nervios seccionados durante la cirugía crecen de forma anormal y se interrelacionan con las glándulas sudoríparas, se produce una sudoración excesiva de distintas zonas faciales durante el acto de masticación. Este fenómeno se denomina síndrome de Frey.

Así mismo la radioterapia también presenta distintas complicaciones como quemaduras cutáneas, náuseas, vómitos, cansancio, hiposialia, disfagia, ageusia, osteorradionecrosis y problemas en la glándula tiroides.

La quimioterapia únicamente se aplicará en casos de metástasis, o imposibilidad de cirugía y/o radioterapia. En esta terapia los efectos adversos son mayores a las anteriores, incluyéndose la alopecia, aftas bucales, pérdida de apetito, náuseas, vómitos, infecciones, sangrado o cansancio. Compuestos como el cisplatino y carboplatino producen neuropatías, sensaciones de quemazón y hormigueo en extremidades (37;51).

- **Tratamiento y sexo, edad, localización**

Tal y como muestran nuestros resultados y la literatura al respecto, la cirugía es siempre el tratamiento más eficaz con independencia del sexo o edad del paciente. Se han estudiado factores hormonales como condicionantes del desarrollo de TMGSM. Sin embargo, los resultados no son determinantes y son necesarios más estudios al respecto (33). Para todas las localizaciones el tratamiento de elección es la cirugía. Sin embargo, a medida que el TMGS se asienta en una glándula de menor tamaño, y su malignidad es mayor, las posibilidades de tratamiento quirúrgico disminuyen aumentando en su lugar la radioterapia y/o quimioterapia, como han mostrado nuestros casos en la localización submandibular (99;100).

- **Tratamiento e histología**

Existe unanimidad en el tratamiento de elección independientemente del tipo de tumor. Al presentar cada grupo histológico una agresividad diferente, será necesario en determinadas circunstancias, la asociación cirugía y radioterapia o quimioterapia(33). Varios autores y datos obtenidos en nuestros resultados, ponen de manifiesto una mayor controversia en el tratamiento del tumor CAQ, en el cual el *gold standard* no es la cirugía únicamente, si no su asociación con radioterapia. Esto se explica debido a mayor agresividad y posibilidad por parte de dicho tumor de diseminarse a partir de la vía perineural (99;100). Únicamente, los tumores no epiteliales, sobre todo linfomas Hodgkin o no-Hodgkin su tratamiento de elección será la quimioterapia en la cual se combinan diferentes medicamentos (terapia CHOP o COMP para el Linfoma no Hodgkin). En los linfomas de Burkitt, puede incorporarse la cirugía como tratamiento previo a la quimioterapia. En caso de tratarse de un linfoma Hodgkin, las opciones terapéuticas serían quimioterapia, radioterapia, o terapias alternativas como anticuerpos monoclonales o trasplante de células madre.(18;51)

- **Tratamiento y estadio**

Clasificar los diferentes tumores en distintos estadios nos permitirá establecer un protocolo de actuación terapéutica diferente aplicable a cada estadio. Según la American Cancer Society, los TMGSM en *estadio I*, el tratamiento de elección sería la cirugía,

removiendo toda la masa tumoral y parte o toda la glándula salival. La radioterapia coadyuvante se recomendará en los casos de cáncer de grado alto, si el tumor no puede ser removido completamente, o si los bordes de la muestra son positivos (1;2;82;83).

Los tumores en estadio II, se tratarán igualmente con cirugía, pero de una forma más extensa y se realizará la cirugía cervical linfática homolateral. En nuestra serie no se refleja el tipo de intervención quirúrgica ni extensión cervical. En caso de que el tumor sea de grado medio o alto, presencia de bordes positivos, o la imposibilidad de extirpación completa de la masa tumoral se aplicará radioterapia postoperatoria. Datos de nuestra serie corroboran el seguimiento del SICD de las directrices de la American Cancer Society, ya que la forma localizada el tratamiento más frecuente fue la cirugía por sí sola con un 58,2%, seguida de su asociación con radioterapia en un 28.8%.

Los tumores en estadio III, requieren una cirugía más extensa asociada a radioterapia, sobre todo, en estadios avanzados y presencia de márgenes positivos.(100)

En algunos casos se puede aplicar quimioterapia aunque aún está en estudio. La radioterapia, con o sin quimioterapia, es el tratamiento ideal en casos en los que es imposible la cirugía. En nuestra serie para la forma regional el tratamiento más frecuente fue la asociación de cirugía y radioterapia (50%), seguida de la cirugía sola (27.9%).

En los tumores en estadio IV, la curación no siempre es posible, por lo que la radioterapia aplicada a cabeza y cuello es el tratamiento idóneo inicial. Muchas veces se combina con quimioterapia o terapias alternativas o paliativas para sobrellevar los síntomas de la enfermedad. La terapia de haz de neutrones ha mostrado una mejora en la tasa de control de regional de los tumores en estadio avanzado (67%).

Por ello en nuestra serie observamos un gran aumento de la asociación de quimioterapia y radioterapia (18.2%) y sobre todo de las terapias alternativas alcanzando un 31.8% (82;83;100). En cuanto a las terapias alternativas químicas, no se ha demostrado una mejoría en la tasa de control del tumor a la aplicación de un único agente. Sin embargo, esta tasa mejora al asociarse distintos componentes como ciclofosfamida, doxorubicina y cisplatino (101-104).

Múltiples autores han demostrado una mejora en el control locorregional de los tumores malignos de glándulas salivales con la aplicación de radioterapia postoperatoria (105-107).

muchos estudios indican como factor pronóstico negativo más importante en el fracaso del control regional del tumor, remarcando la importancia de instaurar una terapéutica adecuada para su abordaje (100).

### 8. Demora

Se establece un tiempo de demora de 40 días según lo indicado por la Comunidad Autónoma de Madrid. A diferencia de otros estudios de nuestro equipo, no se ha observado que ninguna de las variables estudiadas se relacionara con una mayor demora. Esto puede deberse al patrón característico de crecimiento lento de la mayoría de las histologías. Sin embargo, esto no permite excusarse a la hora de intentar establecer un diagnóstico y tratamiento lo más precoz posible, aumentando así las posibilidades de un control locorregional del tumor y una mejora en la supervivencia. Celedón et al. , nos indica que los TMGSM suelen detectarse en un estadio precoz (T2). Normalmente debido a una mayor consulta por afectación estética en el caso de la parótida (82).

### 9. Tumores primarios múltiples

En las últimas décadas se ha observado un incremento del desarrollo de más de un cáncer, en una misma persona a lo largo de su vida. Esto se debe, en parte, al aumento de la supervivencia de los enfermos de cáncer por la aplicación de nuevos tratamientos con fármacos quimioterápicos y radioterapia, carcinogénica en sí misma, que favorece el desarrollo de segundas neoplasias (108).

En nuestra población los TPM constituyeron un 7.07 %, aparentemente corresponde con un porcentaje pequeño, sin embargo, es necesario su consideración ya que la presencia de tumores primarios múltiples se relacionará de forma clara con una mayor supervivencia. Así mismo, los tumores primarios múltiples se asocian sobre todo con situaciones de tumor previo de mayor extensión (diseminada) o histología. Dentro de las glándulas salivales existen pocos estudios enfocados a la asociación TMGSM y presencia de tumores primarios múltiples. Whitt et al. 2008, indican que existe una mayor frecuencia de tumores múltiples de glándulas salivales con la misma histología que con diferente, esto sugiere la posibilidad de existencia de un factor genético común, más que un simple evento casual (109). El adenocarcinoma de células acinares bilateral fue la forma más frecuente. Suelen aparecer

normalmente como tumores sincrónicos, más que metacrónicos, siendo el tiempo de aparición entre uno y otro de 4.5 años de media. (109)

Seifert. Et al.1996, indica una asociación entre la presencia de TMGS con tumores a nivel de la cavidad oral o extraglandulares, especialmente carcinomas de tiroides y de mama. Una de las asociaciones más estudiadas ha sido esta última (95). Uno de los primeros estudios realizados al respecto fue el de Berg et al. en 1968, el cual demostró que al padecer cáncer de glándulas salivales aumentaba hasta por ocho veces la posibilidad de padecer cáncer de mama (110). Autores como Prior y Waterhouse encontraron un riesgo 2 veces mayor de tumores de mama en pacientes que habían padecido TMGSM, una cifra inferior a la del grupo de Berg (111).

Sin embargo, otros autores no observaron ninguna asociación entre ambos tumores (112-115).

Teniendo en cuenta datos del registro nacional danés, un estudio realizado por Schou et al. no hallaron un aumento significativo de tumores de glándulas salivales tras padecer cáncer de mama (116).

Más allá de su asociación con el cáncer de mama, se han hallado asociaciones con otros tumores como el cáncer de colon, laringe, pulmón, próstata y piel tras padecer cáncer de glándulas salivales. Invertiendo la secuencia temporal, se han hallado la presencia de cáncer de glándulas salivales tras padecer cáncer de pulmón, (117) carcinoma escamoso de piel (118) y carcinoma de células escamosas de conjuntiva (119).

Golstein et al. 1997, halla asociación entre medulloblastoma, TMGSM y radiación. Dong et al 2011, estudiará la asociación entre tumores hematolinfoproliferativos y TMGS, aunque son necesarios más estudios al respecto (36;44).

### 10. Supervivencia global por causa específica de enfermedad

La supervivencia de un paciente de cáncer se define como la probabilidad acumulada de estar vivo un tiempo determinado desde el diagnóstico, y tiene en cuenta la mortalidad por todas las causas o específicamente por causa del tumor (120).

Generalmente las tasas de supervivencia se presentan en un periodo determinado de tiempo que suele ser a los 5 años (también es frecuente a los 3 años y 10 años).

La supervivencia causa-específica es aquella que considera exclusivamente la mortalidad debida a la progresión del tumor (63).

Sin embargo, en algunos países este cálculo no es posible debido a problemas de confidencialidad, mala calidad de la información sobre la causa de la muerte y la presencia de recursos insuficientes (120).

Así pues, se ha desarrollado el concepto de supervivencia relativa que es la razón entre la supervivencia esperada en un grupo de pacientes con cáncer y la esperada de la mortalidad en la población general de igual edad, sexo y lugar de residencia (4;63). Su objetivo es evitar el efecto en la supervivencia de la muerte del paciente debida a causas que no son el tumor primario. Además permitir comparar las supervivencias de distintos grupos etarios tal y como lo realiza el programa SEER.

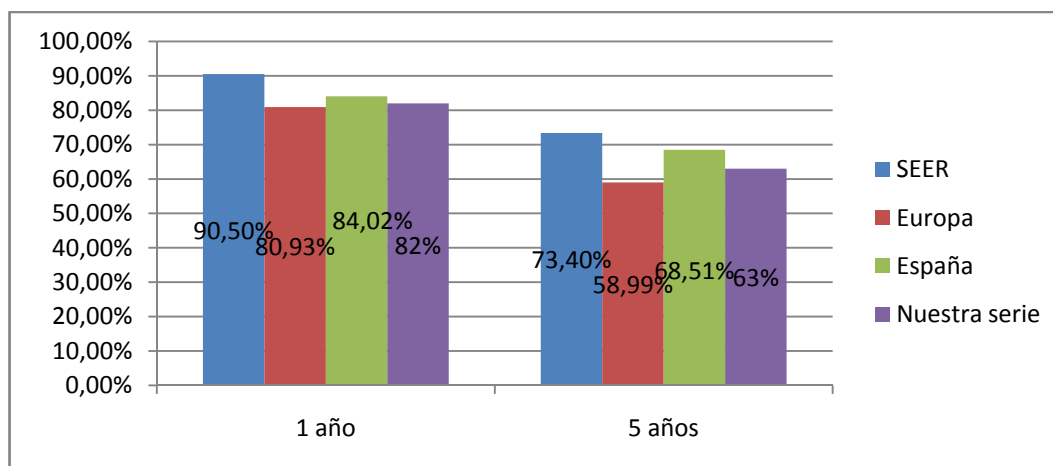
De este modo, al realizar comparaciones internacionales, se usa la supervivencia relativa. La supervivencia relativa se estima a partir de tablas de vida específicas por sexo, edad y año de cada población correspondiente a cada registro de tumores. Si la supervivencia relativa supera el 100%, indica que la supervivencia del grupo de pacientes con cáncer es mayor que la esperada en el grupo seleccionado de la población general. Esto no puede ocurrir si falta información en el registro acerca de la muerte, o casualmente en poblaciones de pequeño tamaño. También puede darse el caso de que los pacientes se curen y posteriormente lleven un estilo de vida más saludable o estén mejor tratados para co-morbilidades que la población de referencia.

En algunas ocasiones, el concepto de supervivencia relativa se he hecho paralelo al de la supervivencia causa-específica (teniendo en cuenta únicamente la muerte debida al cáncer). Así se diferencia de aquella supervivencia total, calculada en base a la muerte del paciente sin especificar su causa.

Es necesario tener presente, que en la cavidad oral, pero especialmente en el caso de las glándulas salivales, la supervivencia global por todas las causas es muy diferente de la supervivencia causa específica, debido a la alta supervivencia de estos tumores. Esto conlleva una mayor dificultad a la hora de establecer comparaciones entre los diferentes estudios.

Nuestra supervivencia específica por tumor maligno de glándula salival fue de 130.05 meses con un error estándar de 7.52 meses. Se observa un descenso progresivo en la supervivencia a lo largo de los años, siendo en el primer año, la supervivencia acumulada

fue de 82%, a los cinco años el 63% y a los 10 años 52%. Según EUROCARE-4, la supervivencia relativa al año y a los 5 años para España fue de 84.02 % y 68.51 % respectivamente, siendo ligeramente algo más favorable que la nuestra. A nivel europeo, según estadísticas de EUROCARE-4, España sería el segundo país con una mejor supervivencia tras Suecia, a pesar de ser uno de los países europeos con mayor incidencia. La supervivencia relativa a nivel europeo al año y a los cinco años es peor que la supervivencia relativa de España y de nuestro estudio. Con ello, la supervivencia nos puede servir de indicador de la calidad del sistema público. Estadísticas del programa SEER de EEUU, presentan unos datos de supervivencia relativa de 90.5% y 73.4% al 1 y 5 años (7;26) (Ver gráfica comparativa 43).



Gráfica 43. Supervivencia relativa según datos del SEER, EUROCORE, y nuestra serie al año y a los cinco años.

## **Conclusiones**

1. La edad media de los pacientes con cáncer de glándulas salivales mayores de nuestra población fue de 60.46 años con una desviación estándar de 19.48, siendo la razón de sexo de 1'14:1.
2. Los tumores malignos de glándulas salivales mayores presentan una tendencia ascendente a lo largo de los años de estudio, con coeficiente de determinación,  $R^2 = 0.811$ .
3. El cáncer de glándulas salivales mayores presenta un patrón característico de presentación como carcinoma mucoepidermoide, en la glándula parótida en pacientes de 60 o más años y normalmente varones. Por otro lado, el carcinoma adenoideo quístico, es un tumor característico de la glándula submandibular, de pacientes menores a 60 años y preferentemente mujeres.
4. Los tumores primarios múltiples se presentaron en el 7.07% del total de casos estudiados, siendo el estadio diseminado aquél con mayor posibilidad de desarrollarlo.
5. El estadio localizado fue el más frecuente para los TMGSM, seguido del regional y finalmente el diseminado, siendo los tumores de estirpe no epitelial o dentro de los de origen epitelial, el carcinoma mucoepidermoide o adenocarcinoma, las histologías más frecuentes en ésta última.
6. El tratamiento más empleado fue la cirugía, seguido de cirugía en combinación con radioterapia.
7. La supervivencia global acumulada fue de 130.05 meses. Presentando una supervivencia global en el primer año fue del 82%, a los cinco años de 63% y a los diez años de 52%.





## ***Bibliografía***

- (1) American Cancer Society. Cancer Facts & Figures Atlanta. 2012.
- (2) American Cancer Society. Cancer Facts & Figures Atlanta. 2010.
- (3) IARC. Globocan 2008. [www.globocan.iarc.fr](http://www.globocan.iarc.fr). 01/03/2012
- (4) Coleman MP, Gatta G, Verdecchia A, Esteve J, Sant M, Storm H, et al. EURO CARE-3 summary: cancer survival in Europe at the end of the 20th century. Ann Oncol 2003;14 Suppl 5:v128-v149.
- (5) SEER. Registro poblacional. <http://training.seer.cancer.gov/registration/types/population.html> 15/11/2012
- (6) SEER. Registro Hospitalario. <http://training.seer.cancer.gov/registration/types/hospital.html> 15/11/2012
- (7) SEER. National Cancer Institute. [seer.cancer.gov/faststats/selections.php?series=cancer](http://seer.cancer.gov/faststats/selections.php?series=cancer) . 11/02/2013
- (8) Crouch- Chivers P. A review of cancer in Papua New Guinea. PNG Med J 2010 Jun;53(1-2):48-53.
- (9) Nordcan. <http://www-dep.iarc.fr/nordcan/English/StatsFact.asp?cancer=3country=0> 23/01/2013
- (10) Association of the Nordic Cancer Registries. [www.ancr.nu/survey.asp](http://www.ancr.nu/survey.asp) 18/01/2013
- (11) IARC. <http://www-dep.iarc.fr/WHOdb/table9s.asp> 23/01/2013
- (12) Instituto Nacional de Estadística. [www.ine.es/jaxi/menu.do?type=pcaxis&path=/t15/p417/a2011/&file=pcaxis](http://www.ine.es/jaxi/menu.do?type=pcaxis&path=/t15/p417/a2011/&file=pcaxis) 14/10/2012
- (13) Bagán JV. Fisiopatología de las glándulas salivales. 2010.
- (14) SEER. <http://training.seer.cancer.gov/coding/neoplasms/> 11/06/2012
- (15) Boukheris H. Incidence of carcinoma of the major salivary glands according to the WHO Classification. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2009;18(11):2899-906.
- (16) Mejía-Velázquez CP, Durán- Padilla MA, Gómez- Apo E, Quezada-Rivera D, Gaitán-Cepeda LA. Tumors of the salivary gland in Mexicans. A re-trospective study of 360 cases. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2012 Mar;1(17):e183-e189.

- (17) Chidzonga MM, Lopez-Pérez AL, Portilla- Álvarez AL. Salivary glands tumours in Zimbabwe: report of 282 cases. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1995;24:293-7.
- (18) Ito FA, Ito K, Vargas PA, de Almeida OP, Lopes MA. Salivary gland tumors in a Brazilian population: a retrospective study of 496 cases. *Int J Oral Maxillofac* 2005;34:533-6.
- (19) Australian Institute of health and welfare. <http://www.aihw.gov.au/cancer-data-cube/?id=10737420982>. 23/01/2013
- (20) Nielsen NH. Incidence of salivary gland neoplasm in Greenland with special referenceto an anaplastic carcinoma. *Acta Pathologica microbiologica Scandinavica Section A Pathology* 1978;86(1-6):185-93.
- (21) Hamilton-Dutoit. Undifferentiated carcinoma of the salivary gland in Greenlandic Eskimos: Demonstration of Epstein-Barr virus DNA by in situ nucleic acid hybridation. *Human pathology* 1991;22(8):811-5.
- (22) Hill AG. Major salivary gland tumours in a rural Kenyan Hospital. *East Affrican Medical Journal* 2002;79(1):8-10.
- (23) Cancer Registry Island. <http://www.krabbameinsskra.is/indexen.jsp?icd=C07-C08>) 23/01/2013
- (24) Bezerra de Souza DL, Bernal MM. Esophageal cancer incidence and survival in the province of Zaragoza (Spain): a population-based study. *Med Clin (Barc )* 2012 Jun 2;139(1):5-9.
- (25) IARC. *Survcan.Cancer survival in Africa, Asia, the Caribbean and central america.* [survcan iarc fr](http://survcan.iarc.fr) 2013. 20/03/2012
- (26) EUROCare-4. [www.eurocare.it/Portals/0/CDEU4/Forms/SA9599.aspx](http://www.eurocare.it/Portals/0/CDEU4/Forms/SA9599.aspx) 23/01/2013
- (27) Rouvière H, Delmas A, Delmas V. Anatomía humana: descriptiva, topográfica y funcional. Cabeza y cuello. 11ª ed. Masson.; 2005.
- (28) Gómez de Ferraris ME, Campos- Muñoz A. Histología y embriología bucodental: bases estructurales de la patología, el diagnóstico, la terapéutica y la prevención odontológica. 2ª ed. 2002.
- (29) Saku T, Hayashi Y, Takahara O, Matsuura H, Tokunaga M, Tokunaga M, et al. Salivary gland tumors among atomic bomb survivors, 1950-1987. *Cancer* 1997 Apr 15;79(8):1465-75.
- (30) Schneider AB, Lubin J, Ron E, Abrahams C, Stovall M, Goel A, et al. Salivary gland tumors after childhood radiation treatment for benign conditions of the head and neck: dose-response relationships. *Radiat Res* 1998 Jun;149(6):625-30.

- (31) Zheng R, Wang LE, Bondy ML, Wei Q, Sturgis EM. Gamma radiation sensitivity and risk of malignant and benign salivary gland tumors: a pilot case-control analysis. *Cancer* 2004 Feb 1;100(3):561-7.
- (32) Zheng R, Dahlstrom KR, Wei Q, Sturgis EM. Gamma radiation-induced apoptosis, G2 delay, and the risk of salivary and thyroid carcinomas--a preliminary report. *Head Neck* 2004 Jul;26(7):612-8.
- (33) Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D. *Pathology and Genetics of Head and Neck Tumors*. Lyon: IARC Press; 2005.
- (34) Levis AG, Minicuci N, Ricci P, Gennaro V, Garbisa S. Mobile phones and head tumours. The discrepancies in cause-effect relationships in the epidemiological studies- how do they arise? *Environ Health* 2011;17(10):59.
- (35) Zheng X YLNBEGB. Epstein-Barr virus infection, salted fish and nasopharyngeal carcinoma. A case-control study in southern China. *Acta Oncol* 1994;33:867-72.
- (36) Dong C, Hemminki K. Second primary neoplasms among 53159 haematolymphoproliferative malignancy patients in Sweden, 1958-1996: a search for common mechanisms. *Br J Cancer* 2001;85(7):977-1005.
- (37) National Cancer Institute. Salivary glands cancer.  
[www.cancer.gov/cancertopics/types/head-and-neck](http://www.cancer.gov/cancertopics/types/head-and-neck) 08/10/2012
- (38) Horn-Ross PL LBMM. Environmental factors and the risk of salivary gland cancer. *Epidemiology* 1997;8(414):419.
- (39) Guzzo M, Locari LD, Prott FJ, Gatta G, Mc Gurk M, Lizitra L. Major and minor salivary gland tumors. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2010;74:134-48.
- (40) Franceschi S TRBSBANEBS DLC. Smoking and drinking in relation to cancers of the oral cavity, pharynx, larynx, and esophagus in northern Italy. *Cancer Res* 1990;50:6502-7.
- (41) Horn-Ross PL MMLB. Diet and the risk of salivary gland cancer. *Am J Epidemiol* 1997;146(171):176.
- (42) Zheng W BWSXGYJBZRFJ. Diet and other risk factors for laryngeal cancer in Shanghai, China. *Am J Epidemiol* 1992;136:178-91.
- (43) Zheng W SXJBGY. Diet and other risk factors for cancer of the salivary glands: a population based case-control study. *Int J Cancer* 1996;67:194-8.
- (44) Goldstein AM, Yuen J, Tucker MA. Second cancers after medulloblastoma: population-based results from the United States and Sweden. *Cancer Causes Control* 1997;8:865-71.

- (45) Milán T, Pukkala E, Verkasalo P, Kapiro J, Jansén C, Koskenvuo M, et al. Subsequent primary cancers after basal-cell carcinoma: A nationwide study in Finland from 1953 to 1995. *International Journal of cancer* 2000;87(2):283-8.
- (46) Spitz M, Batsakis J. Major salivary gland carcinoma. Descriptive Epidemiology and Survival of 498 Patients. *Arch Otolaryngol* 1984;110(1):45-9.
- (47) Ries LAG, Kosary CL, Hankey BE. SEER Cancer Statistics Review. National Cancer Institute 1999.
- (48) Guzzo M, Locati LD, Prott FJ, Gatta G, McGurk M, Licitra L. Major and minor salivary gland tumors. *Crit Rev Oncol Hematol* 2010 May;74(2):134-48.
- (49) Eveson JW, Cawson RA. Salivary gland tumours. A review of 2410 cases with particular reference to histological types, site, age and sex distribution. *The Journal of Pathology* 1985 Jun;146(1):51-8.
- (50) Oficina Regional de Coordinación Oncológica. Manual de Criterios de Codificación y del Proceso de Registro de los Casos en los Registros de Tumores. Sistema de Intercambio de Datos de Cáncer en la Comunidad de Madrid 2006.
- (51) American Cancer Society. Salivary gland cancer. American Cancer Society. <http://www.cancer.org/cancer/salivaryglandcancer/detailedguide/index>. 15/10/2012
- (52) Bascones A. Bases físicas del diagnóstico por imagen en odontología. Tratado de Odontología. 4 ed. 2000.
- (53) De Vita HaR. Tumores de cabeza y cuello. Cáncer. Principios y práctica de oncología. 9ª edición ed. 2011. p. 458-63.
- (54) Gil- Bello D. Semiología Básica de la resonancia magnética. 2008. Personal Communication
- (55) National Cancer Registry of Ireland. Cancer trends. Cancers of the head and neck 2011 Jul;10.
- (56) Oficina regional de coordinación oncológica CM. Sistema de Intercambio de Datos de Cáncer en la comunidad de Madrid. Manual de criterios de codificación y del proceso de registro de los casos en los registros de tumores hospitalarios: Registro General. Estándares y diccionario de los datos. Versión 5 ed. Madrid: SIDC/ORCO, Consejería de Sanidad CM; 2006.
- (57) Fritz A, Percy C, Jack A, Shanmugaratnam K, Sobin L, Parkin DM. Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología. 3ª ed. Whashington: Organización Panamericana de la salud.Publicación científica y técnica; 2003.
- (58) American Joint Committee on Cancer. AJCC Cancer Staging Manual. 7ª ed. New York: Springer: 2010.

- (59) Curado MP, Okamoto N, Ries LAG, Spriplung H, Young J. International rules for multiple primary cancers (ICD-O). 3ª edición ed. Lyon: IARC; WHO; IACR; ENCR; 2004.
- (60) American Joint Committee on Cancer. AJCC cancer staging manual. 6ª ed. New York: Springer-Verlag; 2008.
- (61) Sant M, Allemani C, Santaquilani M, Knijn A, Marchesi F, Capocaccia R. EUROCARE-4. Survival of cancer patients diagnosed in 1995-1999. Results and commentary. Eur J Cancer 2009;45:931-91.
- (62) González Navarro A. Controles de calidad en los registros hospitalarios de la Comunidad Autónoma de Madrid. Madrid: Universidad Complutense; 2003.
- (63) Dominguez-Gordillo AA. Epidemiología descriptiva del cáncer de labio en la Comunidad Autónoma de Madrid. Análisis de supervivencia. Madrid: Universidad Complutense; 2006.
- (64) Types of registries SEER's Training Web Site. Surveillance Epidemiology and End Results 2005.
- (65) Parkin DM, Bray F, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. Cancer J Clin 2005;55:74-108.
- (66) WHO. Classification of Diseases for Oncology. 3ª ed. 2000.
- (67) Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Teppo L, Thomas DB. Cancer incidence in five continents. vol VIII. IARC Scientific Publications Nº 155 Lyon: IARC Press 2002.
- (68) Horn-Ross PL, West DW, Brown SR. Recent trends in the incidence of salivary gland cancer. Cancer Int J Epidemiol 1991;20:628-33.
- (69) Sun ECS, Curtis R, Melbye M. Salivary gland cancer in the United States. Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention 1999;8:1095-100.
- (70) Carvalho AL, Nishimoto IN, Califano JA, Kowalski LP. Trends in incidence and prognosis for head and neck cancer in the United States: a site-specific analysis of the SEER database. Int J Cancer 2005;114:806-16.
- (71) Canto MT, Devesa SS. Oral Cavity and pharynx cancer incidence rates in the United States, 1975-1998. Oral Oncol 2002;38:610-7.
- (72) Lanier AP, Clift SR, Bornkamm G. Epstein-barr virus and malignant lymphoepithelial lesions of the salivary gland. Arctic Med Res 1991;50:55-61.
- (73) Davies L, Welch HG. Epidemiology of head and neck cancer in the United States. Otolaryngol Head Neck Surg 2006;135:451-7.

- (74) Luukkaa H, Kleimi P, Leivo I, Koivunen P, Laranne J, Makitie A, et al. Salivary gland cancer in Finland 1991/96: An evaluation of 237 cases. *Acta Oto-Laryngologica* 2005;125:207-14.
- (75) Luksic I, Virag M, Manojlovic S, Macan D. Salivary gland tumours: 25 years of experience from a single institution in Croatia. *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery* 2012;40:75-81.
- (76) Coleman MP, Gatta G, Verdecchia A, Esteve J, Sant M, Storm H, et al. EURO CARE-3 summary: cancer survival in Europe at the end of the 20th century. *Ann Oncol* 2003;14 Suppl 5:V128-V149.
- (77) Jones AV, Craig GT, Speight PM, Franklin CD. The range and demographics of salivary gland tumours diagnosed in a UK population. *Oral Oncol* 2008;44(4):407-17.
- (78) Lima SS, Soares AF, Batista de Amorim RF, de Almeida Freitas R. Epidemiologic profile of salivary gland neoplasms: analysis of 245 cases. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 71[3], 335-340. 2005.
- (79) Wahlberg P, Anderson H, Björklund A, Möller T, Perfekt R. Carcinoma of the parotid and submandibular glands—a study of survival in 2465 patients. *Oral Oncol.* 38, 706-713. 2002.
- (80) Kayembe k, Kalengayi MM. Salivary gland tumours in Congo (Zaire). *Odonto-Stomatologie Tropicale* 2002;25(99):19-22.
- (81) Shishegar M. Salivary Gland Tumors in Maxillofacial Region: A Retrospective Study of 130 Cases in a Southern Iranian Population. *Pathology Research International* 2011;2011:1-5.
- (82) Celedón, Ojeda JP, Agurto M, Olavarria C, Paredes A, Niklischek E. Tumores de glándulas salivales. Experiencia de 20 años. *Rev otorrinolaringol Cir cab-cuello* 2002;(62):255-64.
- (83) Sheethala RR. An Update on Grading of Salivary Gland Carcinomas. *Head and Neck Pathol* 2009;3:69-77.
- (84) Ma'aita N, Al-Kaisi N, Al-Tamimi S, Wraikat A. Salivary gland tumors in Jordan: a retrospective study of 221 patients. *Croatian Medical Journal* 2013;40(4):539-42.
- (85) Pinkston JA, Cole P. Incidence rates of salivary gland tumors: results from a population- based study. *Otolaryngology* 1999;120(6):834-40.
- (86) Subhashraj K. Salivary gland tumors: a single institution experience in India. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2013;46(8):635-8.

- (87) Ochicha O, Malami S, Mohammed A, Atanda A. A histopathologic study of salivary gland tumors in Kano,Northern Nigeria. *Indian Journal of Pathology and Microbiology* 2009;52(4):473-6.
- (88) Vuhahula EA. Salivary gland tumors in Uganda: clinical pathological study. *African health sciences* 2004;4(1):15-23.
- (89) Tilakaratne WM, Jayasooriya PR, Tennakoon TMPB, Saku T. Epithelial salivary tumors in Sri Lanka: a retrospective study of 713 cases. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology* 2009;108(1):90-8.
- (90) Tian Z, Li L, Wang L, Hu Y, Li J. Salivary gland neoplasms in oral and maxillofacial regions: a 23-year retrospective study of 6982 cases in an eastern Chinese population. *Int Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2013;39(3):235-42.
- (91) Onyango. Salivary gland tumours in Kenya. *East Affrican Medical Journal* 1992;69:525-30.
- (92) Eneroth CM. Salivary gland tumours in the parotid gland, submandibular gland and palate region. *Cancer* 1971;27:1415-8.
- (93) Attie JN. Tumours of major and minor salivary glands: clinical and pathological features. *Clin Prob Surg* 1981;18:2-4.
- (94) Kemp BL, Batsakis JG, el-Naggar AK, Kotliar SN, Luna MA. Terminal duct adenocarcinomas of the parotid gland. *J Laryngol Otol* 1995;109:466-8.
- (95) Auclair PL, Ellis GL, Gnepp DR. Salivary gland neoplasms: General considerations. *Surgical pathology of the salivary glands*. 1ª ed. Philadelphia PA: Saunders: 1991. p. 135-63.
- (96) Jones AV, Craig GT, Speight PM, Franklin CD. The range and demographics of salivary gland tumours diagnosed in a UK population. *Oral Oncol* 2007;44(4):407-17.
- (97) Finish Cancer Registry-Institute for Statistical and Epidemiological Cancer Reserch. Cancer in Finland 2008 and 2009. *Cancer Statistics of the National Institute for Health and Welfare (THL)* 2011;84.
- (98) Woods JE, Chong GC, Bears OH. Experience with 1360 primary parotid tumors. *Am J Surg* 1975;130:460-2.
- (99) Khan AJ, DiGiovanna MP, Ross DA, Sasaki C, Carter D, Son YH, et al. Adenoid Cystic Carcinoma: A retrospective clinical review. *Int J cancer (Radiat Oncol Invest)* 2001;96:149-58.
- (100) Bell B, Dierks E, Homer L, Potter B. Management and Outcome of Patients With Malignant Salivary Gland Tumors. *American Association of Oral and Maxillofacial Surgery* 2005;63:917-28.



- (101) Triozzi PL, Brantely A, Fisher S. 5-Fluorouracil, cyclophosphamide and vincristine for adenoid cystic carcinoma of the head and neck. *Cancer* 1987;59:887.
- (102) Rentscheleer R, Burgess MA, Byers R. Chemotherapy for malignant salivary gland neoplasm: A 25 year review of M.D. Anderson Hospital experience. *Cancer* 1977;40:619.
- (103) Jones AS, Phillips DE, Cook JA. A randomized phase II trial of epirubicin and 5-fluorouracil versus cisplatin in the palliation of advanced and recurrent malignant tumour of the salivary glands. *Br J Cancer* 1993;37:112.
- (104) Lizitra L, Marchini S, Spinazze S. Cisplatin in advanced salivary gland carcinoma. *Cancer* 1991;68:1874.
- (105) Garden AS, el-Naggar AK, Morrison WH. Postoperative radiotherapy for malignant tumors of the parotid gland. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:79.
- (106) North CA, Lee DJ, Piantadosi S. Carcinoma of the major salivary glands treated by surgery or surgery plus postoperative radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;18:1319.
- (107) Armstrong JG, Harrison L, Sprio RH. Malignant tumors of major salivary gland origin: A matched pair analysis of the role of combined surgery and postoperative radiotherapy. *Arch Otolaryngol Head and Neck Sur* 1990;116:249.
- (108) Muir CS, Percy C. Clasificación de las neoplasias. In: Jensen OM, Parkin DM(EDITS): Registros de cáncer. Principios y métodos. Lyon: Agencia Internacional de Investigación sobre el cáncer (IARC); 2013. p. 77-98.
- (109) Whitt J, Schafer D, Callihan M. Multiple Malignant Salivary Gland Neoplasms: Mucoepidermoid Carcinoma of Palate and Adenoid Cystic Carcinoma of Floor of Mouth. *Head and Neck Pathol* 2008;2:41-8.
- (110) Berg JW, Hutter R, Foote Fw. PThe unique association between salivary gland cancer and breast cancer. *J Am Med Assoc* 1968;204:113-21.
- (111) Prior P, Waterhouse JAH. Second primary cancers in patients with tumors of the salivary glands. *Br J Cancer* 1977;36:362-8.
- (112) Winn DM, Blot WJ. Second cancer following cancers of the buccal cavity and pharynx in Connecticut, 1935–1982. *Natl Cancer Inst Monogr* 1985;68:25-48.
- (113) Biggar RJ, Curtis RE, Hoffman DA, Flannery JT. Second primary malignancies following salivary gland cancer. *Br J Cancer* 1983;47:383-6.
- (114) Dunn JE, Bragg KU, Sautter C. Breast cancer risk following a major salivary gland carcinoma. *Cancer* 1972;29(1343):1346.
- (115) Moertel CG, Eleveback LR. The association between salivary gland cancer and breast cancer. *J Am Med Assoc* 1969;210(306):308.

- (116) Schou G, Storm H, Jensen O. Second cancers following cancers of the buccal cavity and pharynx in Denmark, 1943–1980. *Natl Cancer Inst Monogr* 1985;68:253-76.
- (117) Boice JD, Fraumeni JF. Second cancer following cancer of the respiratory system in Connecticut, 1935–1982. *Natl Cancer Inst Monogr* 1985;68:83-5.
- (118) Frisch M, Melbye M. New primary cancers after squamous cell skin cancer. *Am J Epidemiol* 1995;141:916-22.
- (119) Sun E, Fears TR, Goedert JJ. Epidemiology of squamous cell conjunctival cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997;6:73-7.
- (120) Micheli A, Baili P, Quinn M, Mugno E, Capocaccia R, Grosclaude P. Life expectancy and cancer survival in the EURO CARE-3 cancer registry areas. *Ann Oncol* 2003;14(Suppl 5):v28-40.

# Anexo

## 1. Abreviaturas

A.D.N: Ácido desoxirribonucleico

Ad Ca: Adenocarcinoma

AFRO: *Africa region*

AJCC: *American Joint Comemittee on Cancer*

AP: Adenoma pleomórfico

ARS (W): *“Estimated age-standardised rates” (World)*

C.: Cáncer

Ca: Carcinoma.

CAQ: Carcinoma mucoepidermoide

CCA: Carcinoma de células acinares

CDS: Carcinoma Ductal Salival

Céls: Células

Células NK: Células Natural-Killer

CE-M: Carcinoma epitelial-mioepitelial

Cex AP: Carcinoma exadenoma pleomórfico.

*CI5 : Cancer Incidence in Five Continents*

CIE: Clasificación Internacional de Enfermedades

CIE-O: Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología

CM: Comunidad Autónoma de Madrid

CME: Carcinoma mucoepidermoide

CMV: Citomegalovirus

Cx: Cirugía

DE: Desviación estándar

EE: Error estándar

Gl. : Glándula

IARC: International Agency for Research on Cancer

IC: Intervalo de confianza  
ICPDES: International Cancer Patient Data Exchange System  
KCR: *Kentucky Cancer Registry*  
K-M: Kaplan Meier  
Linf H: Linfoma Hodgkin  
Linf no-H: Linfoma no-Hodgkin  
Linf.: Linfoma  
LRD: Local, Regional y Diseminado  
Nordcan: Registro Nacional de Cáncer de los Países Nórdicos  
NOS: *"No otherwise specified"*  
O.C.E: Otros carcinomas epiteliales  
O.N.E: Otros carcinomas no epiteliales  
OMS (WHO): Organización mundial de la Salud  
PAAF: Punción- aspiración con aguja fina  
PET: Tomografía por emisión de positrones  
PGLA: Adenocarcinoma polimorfo de bajo grado de malignización  
Qx: Quimioterapia  
RMN: Resonancia magnética nuclear  
Rx: Radioterapia  
SAI: *Sine Alter Indicatio*  
SEARO: South- eastern Asia Region  
SEER: *Surveillance, epidemiology and end results*  
SIDA: Síndrome de inmunodeficiencia adquirida  
SIDC: Sistema de Intercambio de datos de cáncer  
SPSS: *Statistical Package for the Social Sciences*  
TAC: Tomografía axial computarizada  
Terapia CHOP: Ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona.  
Terapia COMP: Ciclofosfamida, vincristina, metotrexato y prednisona.  
TMGS: Tumores malignos de glándulas salivales  
TMGSM: Tumores malignos de glándulas salivales mayores  
TMN: *Tumor, Nodes and Metastasis*  
TPM: Tumor primario múltiple

TW: Tumor de Whartin

U.S: Ultrasonidos

VEB: Virus de Ebstein- Barr

VHS : Virus Herpes

VIH: Virus de la Inmuodeficiencia humana

VPH: Virus papiloma humano

WHO: *World Health Organization*

WPRO: *Western pacific region*

## 2. Autorización por el Coordinador de la Oficina Regional de Coordinación Oncológica.



**Servicio Madrileño de Salud**

Oficina Regional  
de Coordinación Oncológica

Comunidad de Madrid

### SOLICITUD DE CESIÓN DE BASE DE DATOS DE

Don/ Doña Noelia Jimenez Vidal con domicilio en Calle Pensamiento, 9 2º B. 28912 Leganés. Madrid DNI 53455748-E Licenciada en Odontología.

### SOLICITA

Información de la Base de Datos del Sistema de Intercambio de Datos de Cáncer de la Comunidad de Madrid, correspondiente a la localización otras glándulas salivales mayores y las no especificadas C08. del periodo 2000-2009:

### FINALIDAD

Tesis Doctoral sobre tumores de las glándulas salivales.

### COMPROMISOS ADOPTADOS POR EL DESTINATARIO DE LA CESIÓN

De conformidad con lo previsto en el Real Decreto por el que se aprueba el reglamento de desarrollo de la ley orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal de 9 de enero 2008, los trabajos que se realicen con los datos facilitados así como su codificación y/o modificación de los registros que se faciliten se realizarán garantizando la adopción de medidas de seguridad de nivel alto. Una vez terminada su utilización, los datos serán destruidos y se facilitará a la Oficina Regional de Coordinación Oncológica certificado de su destrucción.

Los datos cedidos que son datos disociados no se utilizarán con finalidad diferente de la prevista, ni serán cedidos o utilizados por persona distinta de la que solicita esta disponibilidad, ajustándose en todo caso su tratamiento a las previsiones contenidas tanto en el referido Real Decreto 994/1999, con en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.

En el caso de publicación o difusión de los datos o sus resultados, se debe citar el origen de los mismos de forma clara y diferenciada.

Madrid, 27 octubre 2011

EL SOLICITANTE.

Fdo.:

AUTORIZA  
El responsable del fichero

Fdo.: Andrés González Navarro  
Oficina Regional Coordinación Oncológica



Oficina Regional De Coordinación Oncológica  
Plaza Carlos Trias Bertrán 7. 7º 28020 Madrid  
Tel.: 91 4265912 Fax:91 4265913  
e-mail: andres.gonzalez@salud.madrid.org